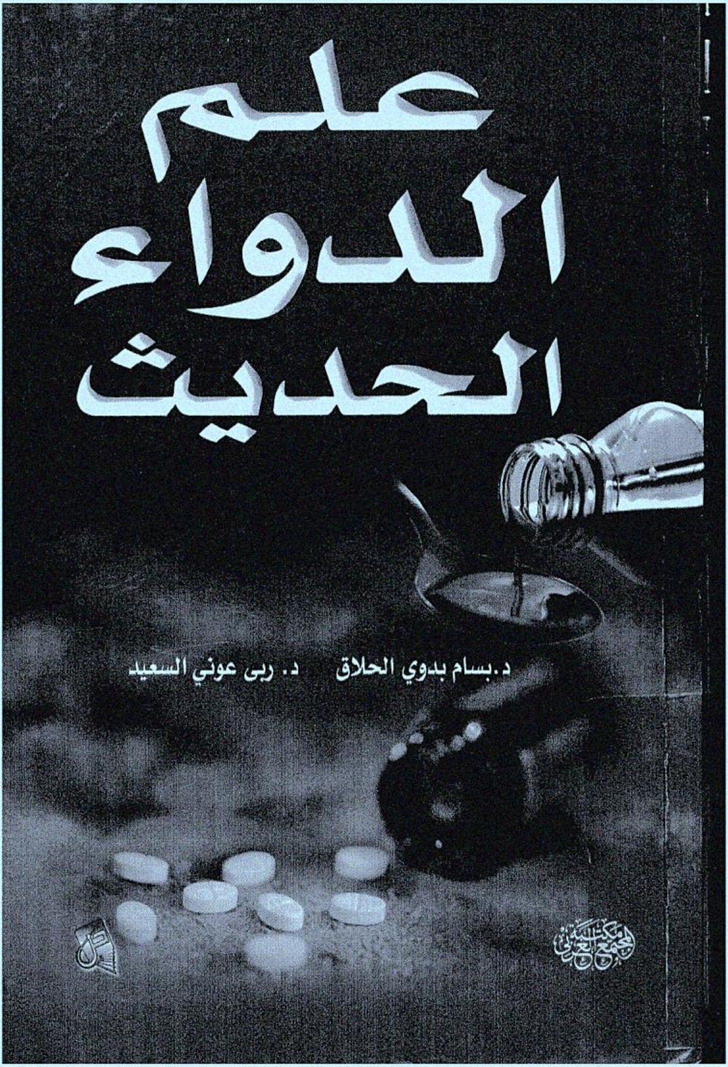

علم الدواء الحديث
د.بسام بدوي الحلاق
د. ربى عوني السعيد

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُلِ ٱعْمَلُواْ فَسَيَرَى ٱللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُۥ وَٱلْمُؤْمِنُونَ ﴾

صدق الله العظيم

علم الدواء الحديث

علم الدواء الحديث

تأليف

د. بسام بدوي الحلاق

د. ربى عوني السعيد

الطبعة الأولى

2005م - 1425هـ

مكتبة المجتمع العربي للنشر والتوزيع

رقم الإيداع لدى دائرة المكتبة الوطنية (2407 / 9 / 2004)

615.1
الحلاق ، بسام
علم الدواء الحديث/ تأليف بدوي الحلاق، ربى عوني السعيد.- عمان:مكتبة المجتمع العربي، 2004
(   ) ص
ر . أ (2407 / 7 / 2004)
الواصفات: / الأدوية // علم الصيدلة /

* - تم إعداد بيانات الفهرسة والتصنيف الأولية من قبل دائرة المكتبة الوطنية

الطبعة الأولى

2005 م - 1425 هـ

مكتبة المجتمع العربي للنشر والتوزيع

عمان - شارع السلط - مجمع الفحيص التجاري
هاتف: 4632739 خلوي 5651920 / 079
صندوق البريد (8244) - الرمز البريدي (11121) - جبل الحسين الشرقي

الفهرس

مقدمة

كما أن العلوم تتقدم باستمرار لما هو حديث وكذلك علم الدواء فإنه دائم التجدد والإنتاج فما كان بالأمس قد تغير اليوم، وما يستخدم اليوم لن يفيد غداً.

فكانت الحاجة الدائمة لتجديد كتبنا العربية لتواكب تقدم العلم، لنثري مكتبتنا بآخر ما توصل له العلم الحديث. ورغبة منا في أن نضيف للمكتبة العربية إصداراً يتضمن الأدوية الحديثة، ولنضع بين يدي طلابنا العلم من آخر مصادره، كان هذا الإنتاج المتواضع الذي يتناول الأدوية تأثيراتها وفوائدها ومضارها بلغة سهلة وأسلوب واضح وبسيط ليسل على طلبتنا الاستفادة منه.

والله ولي التوفيق

المؤلفان

الوحدة الأولى

تعريفات

الوحدة الأولى

تعريفات

الدواء Drug:

الدواء هو كل مادة أو مجموعة مواد تستعمل في تشخيص الأمراض أو شفائها أو تخفيف آلامها أو الوقاية منها وتشمل المواد التي تؤثر في بنية الجسد أو وظائفه.

مصادر الأدوية:

1) نباتية : مثل المورفين.. من محافظ الخشخاش.

2) حيوانية : مثل الهرمونات. المضادات الحيوية.

3) معدنية : مثل الحديد، اليود، الكبريت.

4) مصنعة : وتشكل معظم مصادر الأدوية في الوقت الحاضر.

علم الأدوية Pharmacology:

يبحث علم الأدوية بكل ما يتعلق بالدواء من حيث مصدره خواصه الطبيعية والكيميائية. فعاليته وتأثيراته المختلفة. وكيفية إحداث تأثيره.

❖ علم يبحث في امتصاص الأدوية ومصيرها بالجسم وطرحها. ويدعى Pharmacokinetics

❖ علم يبحث في استعمالات الأدوية، جرعاتها، تأثيراتها الجانبية والسامة. ويدعى Pharmacodynamics

يقسم علم الأدوية إلى العلوم التالية:

1- علم آلية تأثير الأدوية Pharmacodynamics.

2- علم حركية الدواء Pharmacokinetics.

3- علم العقاقير Pharmacognosy.

4- علم السموم Toxicology.

5- علم المداواة السريرية Clinical Pharmacology.

علم السموم Toxicology:

هو العلم المتفرع من علم الأدوية والذي يبحث في المادة السامة من حيث الأضرار التي تحدثها في جسم الكائن الحي ويشمل كيفية التعرض للمادة السامة، التأثيرات السمية للأدوية وأعراض التسمم ومصير المادة السامة بالجسم وطرق معالجته.

السم (Poison):

هي أي مادة كيميائية أو نباتية أو حيوانية أو معدنية إذا تناولها الإنسان قد تحدث اضطراب أو خلل وظيفي معين وقد تؤدي للوفاة وذلك وفقا لنوعيتها وكميتها وطريقة دخولها (الدواء قد يكون سما إذا أخذ بجرعة عالية أو فيه سوء استخدام).

علم الصيدلانيات Pharmaceutics:

هو علم وفن تحضير الأدوية من مصادرها الطبيعية وإعطائها للمريض بالشكل الصيدلاني الجاهز.

تسمية الأدوية Identifying names:

قد يحمل الدواء الواحد عدة تسميات:

1) **الاسم العلمي Generic name:**

وهو الاسم الشائع العالمي الذي يطلق على الدواء.

مثال : Diclofenac.

2) **الاسم التجاري** Trade name:

هو الاسم المسجل عالمياً للشركة الصانعة (له ملكية خاصة).

مثال : Voltaren®.

وقد يحمل الاسم العلمي أكثر من اسماً تجارياً **مثال:** Diclogesic®.

3) **الاسم الكيميائي Chemical name**.

وهو يعني التركيب الكيميائي للدواء وهو ذا قيمة أكثر للكيميائي.

مثال 2-(2,6 dichlorophenyl) amino benzene acetic acid.

4) **الدواء الرسمي** Official drugs:

الاسم الوارد في دساتير الأدوية، وغالباً هو نفس الاسم العلمي.

التشارك الدوائي Drug interaction:

عندما يؤخذ دوائين مع بعضهما البعض فإننا نحصل على إحدى النتائج التالية:

1- **تشارك الإضافة** (Addition):

في هذه الحالة عندما نعطي نصف الجرعة من دواء ذي تأثير معين ونصف الجرعة من دواء آخر نحصل على التأثير المطلوب من كليهما. مجموع المزيج = مجموع مفاعيل الأدوية.

مثال : إعطاء البندول + الاسبرين لتسكين الألم.

2- **تشارك التآزر** (Synergism):

وفي هذه الحالة نحصل على نتيجة الجمع بين دوائين فعالين على استجابة تفوق مجموع التأثير العادي لكل منهما.

مجموع المزيج > مجموع مفاعيل الأدوية.

مثال: إعطاء مجموعة من المضادات الحيوية لعلاج السل حيث كل واحد منهما لا يعطي التأثير المطلوب.

3- تشارك التقوية (Potentiation):

في هذه الحالة يجمع بين دواء غير واضح التأثير عند استعماله بمفرده ولكنه يزيد من تأثير دواء آخر.

مثال: إعطاء دواء Probencid(*) مع البنسلين Penicillin(**) يطيل من فعالية البنسلين حيث إنه يقلل من إطراحه عن طريق الكلية.

4- تشارك التضاد (Antagonism):

عند إعطاء دوائين يلغي أحدهما تأثير الآخر.

أي عندما نعطي نصف الجرعة من دواء ذي تأثير معين ونصف الجرعة من دواء آخرٍ مضاد له فإننا لا نحصل على أي تأثير. (يستفاد من خاصية التضاد أحياناً لعلاج التسمم).

مثال: إعطاء الأدرينالين (يرفع الضغط) مع البروبرانولول (خافض للضغط) النتيجة ؟ لا تأثير على الضغط.

التنافرات الدوائية (Drugs Incompatibility):

أي عند مزجِ مادتين أو أكثر في تحضِيرة صيدلانية فيظهر عندنا خصائص متضادة أما علاجياً أو فيزيائياً أو كيميائياً.

مظاهر التنافر:

1) **التنافر العلاجي** Therapeutic Incompatibility:

يحدث هذا التنافر عندما يؤدي دواء أو أكثر تأثير مختلف في النوع والقوة

(*) يستخدم لعلاج النقرس.

(**) مضاد حيوي.

عند المريض، قد يؤدي إلى ضعف التأثير العلاجي أو تأخير حدوثه، وينتج إما عن خطأ في الدواء، الجرعة أو يبطل دواء تأثير الآخر.

مثال: الهيستامين مضيق للقصبة الهوائية بينما الأدرينالين موسع للقصبة الهوائية.

2) التنافر الفيزيائي Physical Incompatibility:

يحدث عند عدم الامتزاج أو عدم الذوبان ويؤدي إلى مستحضرات غير متجانسة وغير مقبولة شكلاً أو طعماً وليس من السهولة قياس الجرعة.

مثال: لا يذوب الزيت بالماء لذلك نضيف عامل استحلابي.

3) التنافر الكيميائي Chemical Incompatibility:

وينتج عن الاتحاد الكيميائي بين دوائين فعالين بحيث يكون مركبات غير فعالة.

مثال: قطرة نترات الفضة تحتوي $AgNo_3$.

إذا تواجد بالمحلول NaCl ؟ ينتج تفاعل كيميائي وترسيب Agcl.

سوء استعمال الأدوية (Drug Abuse):

وهو استعمال الأدوية لأغراض غير طبية وإساءة استعمال الأدوية.

- مثل بعض الأدوية التي تؤدي للاعتياد والادمان.
- أو تناول الأم الحامل أو المرضع لبعض الأدوية التي قد تكون خطرة على الجنين.

عادة ما يبدأ سوء الاستعمال بالتجربة مثل التدخين، أو بعض الأدوية تستخدم لفترات أطول من اللازم ثم بعد ذلك يصعب التخلص منها، بعض الشعوب تستخدم مواد مهلوسة لطقوس دينية مثل الهنود الحمر.

الاعتماد Dependence:

أي أن الجسم يعتمد على الدواء ليعمل جسمه طبيعياً بحيث أنه في حالة الحرمان من الدواء فإنها تعجز عن أداء وظيفتها بشكل طبيعي.

ويكون الاعتماد إما فسيولوجي (يتكيف الجسم ووظائفه معتمداً على الدواء).

مثال : الاعتماد على الكحول.

أو الاعتماد السيكولوجي أو النفسي (حاجة نفسية ملحة تجاه الدواء) **مثال** المدخنين.

بحيث يؤدي وقف هذه الأدوية إلى الأعراض الانسحابية withdrawal Symptoms.

وعادة يعبر الإدمان عن الاعتماد الفسيولوجي والسيكولوجي معاً.

الاحتمال Tolerance:

وهو مفعول ينجم عن الاستعمال المتكرر للدواء. فيغدو الجسم بحاجة إلى جرعة أكبر للحصول على نفس التأثير الذي تحدثها الجرعة العلاجية، أي يحدث نقص استجابة تدريجي يتطلب زيادة الجرعة.

مثال احتمال الكحول أو المورفين . وعادة الاحتمال ذو علاقة وثيقة بالإدمان والاعتماد.

الاعتياد (Habituation):

الاعتياد ظاهرة نفسية تعبر عن حدوث تكيف عقلي تجاه الدواء. رغبة نفسية ملحة لدى الشخص عند قطع الدواء. وتحمل مقادير كبيرة من الدواء.

مثال: الاعتياد على شرب القهوة، التدخين، الكحول.

الإدمان (Addiction):

حالة من الاعتماد العضوي والنفسي على دواء معين مع رغبة بالاستمرار وحاجة للدواء لا يمكن مقاومتها رغبة في زيادة الجرعة (يتحمل المدمن جرعات عالية لا يتحملها الناس العاديون). حرمانه من هذه الأدوية تؤدي إلى أعراض انسحابية خطيرة جداً.

مثال: إدمان المورفين، الكودئين، الهيروين.

الأدوية والحمل Drug and Pregnancy:

يجب على الأم الابتعاد عن تناول الأدوية في الحمل خاصة في الأشهر الثلاث الأولى حيث ممكن أن تؤثر هذه الأدوية على الجنين في مراحل التكون فتحدث تشوهات خلقية (Teratogenic)، أو إجهاض، أو وفاة الجنين مثل أدوية الصرع تؤدي لشفة الارنب والامنيوجلايكوسيدات(*) يؤدي للطرش عند الجنين. لذلك إذا احتاجت الحامل لأي دواء يجب أن يكون تحت استشارة الطبيب ويعتمد على الحالة المرضية للأم الحامل.

أنظر جدول (1-2).

الأدوية والرضاعة Drugs and Lactation:

كثير من الأدوية تطرح بالحليب وتصل للجنين بجرعات قد تكون ضارة أو سامة له.

حيث أن الخمائر التي تستقلب الأدوية تكون ناقصة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العمر.

(*) من المضادات الحيوية.

مثال: استخدام الأم للكلورامفينكول(**) يؤدي لظهور منظومة الطفل الرمادي..(***)

أنظر جدول(1-1)

الاستجابة غير الطبيعية للدواء Idiosyncrasy:

تعني استجابة فريدة غير طبيعية للدواء، تختلف اختلافاً تاماً عن تأثير الدواء الطبيعي ويرجع ذلك لعامل الوراثة.

مثلاً: مرضى عندهم نقص أنزيم G6PD(****) لا يجوز إعطاؤهم الاسبرين ومركبات السلفا، يحدث عندهم انحلال دموي.

فرط التحسس (Hypersensitivity, Allergy):

وهو تحسس المريض بدواء ما ويحدث بعد فترة من الاستعمال تتكون خلالها الأجسام المضادة للدواء.

تتراوح أعراض التحسس بين حكة، طفح جلدي، ضيق تنفس وصدمة تحسسية والموت.

مثال: تحسس البنسلين.

(**) من المضادات الحيوية.

(***) مرض يصيب الأطفال نتيجة عدم اكتمال قدرة الكبد على الاستقلاب والكلى على الطرح فإنهم إذا أعطو الكلورامفينكول يتراكم بالدم ويؤدي لقصور الدورة الدموية، لون الجلد رمادي، انخفاض الحرارة، دوخة، عدم النوم.

(****) Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase

جدول (1-1)

بعض الأدوية المستخدمة في الإرضاع وتأثيرها على الطفل الرضيع

الدواء	التأثير على الرضيع
Ampicillin	قليل
Aspirin	قليل
Caffeine	قليل
Chloral hydrate	تأثير واضح (يؤدي لدوخة عند الطفل)
Chloramphenicol	واضح (منظوم الطفل الرمادي)
Chlorothiazide	قليل
Chloropromazine	قليل
Codeine	قليل
Diazepam	واضح (تهدئة للرضيع)
Dicumarol	قليل
Digoxin	قليل
Ethanol	متوسط التأثير
Heroin	واضح (الاعتماد عند الرضيع)
INH	قليل
Lithium	واضح
Methadone	واضح
Oral Contraceptive	واضح
Penicillin	قليل
Phenobrabital	متوسط

الدواء	التأثير على الرضيع
Phenytoin	متوسط
Prednisolone	متوسط
Tetracycline	متوسط
Theophylline	متوسط
Thyroxin	قليل
Tolbutamide	قليل
Warfarin	قليل

جدول(2-1)

بعض الأدوية ذات التأثير الواضح على الجنين إذا أخذت من الام الحامل.

Aminophylline	Cortisone	Thiouracil
Aminoglycoside	Cytarabine	Metronidzole
Amphetamine	Diazepam	Penicillin
Androgens	Disulfiram	Phenytoin
Antidepressant	Ethanol	Progestin
Barbiturate	Heroin	Tamoxifen
Busulfan	Iodide	Tetracycline
Chlorambucil	Isotretinone	Vaccines
Chloramphincol	Lithium	Valproic acid
Chloropropamide	Methaclone	Warfarin
Cocaine	Methotrexate	

الوحدة الثانية

جرعة الدواء The Dose

الوحدة الثانية

جرعة الدواء The Dose

❖ الجرعة الدوائية Dosage:

إن الجرعة هي كمية الدواء التي تعطى للمريض للحصول على التأثير العلاجي المطلوب.

❖ الجرعة الدنيا Minimal dose:

هي أقل جرعة من الدواء تحدث التأثير العلاجي المطلوب وليس للجرعة الأدنى منها أي تأثير علاجي.

❖ الجرعة القصوى Maximal dose:

وهي أكبر جرعة من الدواء تنتج التأثير المطلوب دون أن يرافقها أعراض تسمم ولا يجدر تجاوزها بالمداواة.

❖ الجرعة الأولية Loading dose:

عادة ما تكون جرعة بدائية عالية لرفع تركيز الدواء بالدم بسرعة وعادة ما يتلوها جرعات استمرارية.

❖ الجرعة الاستمرارية Maintenance dose:

هي جرعات ثابتة مستمرة مهمتها الحفاظ على تركيز الدواء في الدم ثابت وضمن المنسوب العلاجي.

❖ **الجرعة السامة** Toxic dose:

هي كمية الدواء التي تحدث تأثيرات غير مرغوب بها أو تؤدي للتسمم.

❖ **الجرعة القاتلة** Lethal Dose 50 (LD50):

وهي كمية الدواء بالملغم/ كغم من وزن الجسم التي تسبب الوفاة في نصف عدد حيوانات التجربة على أن تكون حيوانات التجربة من نفس العائلة.

❖ **الجرعة الفعالة** Effective Dose 50 (ED50):

هي كمية الدواء بالملغم/ كغم من وزن الجسم والتي تحدث الفعل العلاجي المطلوب في نصف عدد حيوانات التجربة على أن تكون حيوانات التجربة من نفس العائلة.

الدليل العلاجي أو المنسوب العلاجي Therapeutic Index:

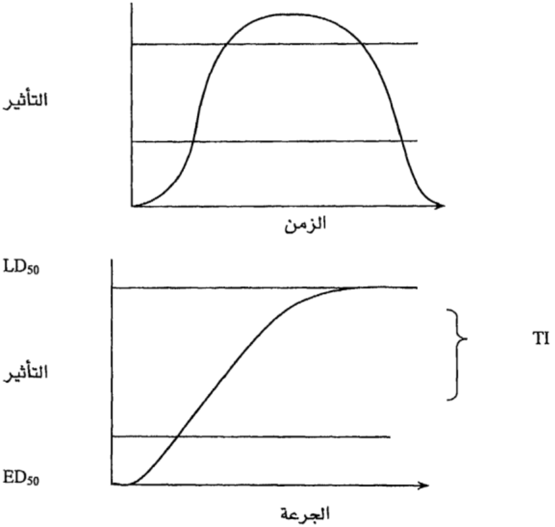
وهي عبارة عن تقدير تقريبي لمدى أمان الدواء وهو النسبة بين الجرعة القاتلة والجرعة الفعالة

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

فكلما كان المنسوب العلاجي كبير كان الدواء أكثر أماناً أما إذا كان المنسوب العلاجي صغير كان الدواء أقل أماناً ويجب أن يؤخذ بحذر.

من الأمثلة على الأدوية ذات المنسوب العلاجي الواسع Paracetamol وأمثلة على الأدوية ذو المنسوب العلاجي الضيق Digoxin , Theophylline.

يوضح الشكل (1) العلاقة بين الزمن وتأثير الدواء.



الشكل (1)

العوامل التي تؤثر على الجرعة الدوائية:

يعتمد تحديد الجرعة الدوائية على عدة عوامل هي:

أولاً: عمر المريض:

إن الجرعة العادية هي تلك التي تناسب الإنسان البالغ الذي يتراوح عمره بين 20-60 عاماً. وتخفض الجرعة لمن هم فوق الستين إذ تضعف أكبادهم وكلاهم، لا تعطى كثير من الأدوية للرضع، وتعطى للأطفال بجرع أقل من جرع البالغين.

وتحسب جرعة الأطفال حسب إحدى القوانين التالية بناء على جرعة الكبار.

$$\text{أ- جرعة الطفل} = \frac{\text{عمر الطفل بالسنوات}}{\text{عمر الطفل} + 12} \times \text{جرعة الكبار}$$

مثال: فإذا كان عمر الطفل 4 سنوات وجرعة دواء ما 2 غم فإن الجرعة لذلك الطفل هي: $\frac{4}{12 + 4} \times 2 = 0.5$غم

$$\text{ب- جرعة الطفل} = \frac{\text{عمر الطفل بالسنوات}}{20} \times \text{جرعة الكبار}$$

$$\text{ج- جرعة الطفل} = \frac{\text{وزن الطفل (بالباوند)}}{150} \times \text{جرعة الكبار}$$

مثال وزن الطفل 25 باوند، جرعة الكبار 60 غم

فإن جرعة الطفل = 10 غم

ثانياً: وزن المريض:

يحتاج الأشخاص كبار الجسم إلى جرع أكبر نوعاً ما من جرع الأشخاص العاديين لإعطاء نفس التركيز في الأنسجة لذلك تحسب الجرعة عادة لكل كغم من وزن الجسم.

ثالثاً: جنس المريض (Sex):

تحتاج النساء عادة جرعاً أقل من الرجال لأنهن في الغالب أقل وزناً كما تزداد نسبة الأنسجة الدهنية عند المرأة. كما يجب مراعاة الظروف الخاصة بالمرأة من طمث وحمل وإرضاع.

رابعاً: طريقة إعطاء الدواء:

تعادل الجرعة المعطى تحت اللسان أو تحت الجلد $\frac{3}{4}$ الجرعة المعطاة عن طريق الفم.

بشكل عام الأدوية عن طريق الحقن جرعتها أقل من جرعة الفم لإعطاء نفس التأثير، جرعة الحقن الوريدي أقل من جرعة الحقن العضلي. لأن امتصاص الدواء يؤثر على جرعة الدواء.

خامساً: وقت تناول الأدوية:

تمتص الأدوية التي تعطى بعد الطعام ببطء أكثر مما لو أعطيت على معدة فارغة.

سادساً: نوع الدواء:

بعض الأدوية يختلف تأثيرها باختلاف الجرعة فعرق الذهب مقيئ(*) بجرعات كبيرة ومقشع بجرعات صغيرة كما أن بعض الأدوية مفعولها قوي فيكفي منها جرعات صغيرة.

سابعاً: حالة المريض:

شدة الألم يستدعي جرعات أكبر من المسكنات. مناعة المريض تستدعي تغيير جرعة المضاد الحيوي.

ثامناً: إعطاء مزيج من الأدوية:

إعطاء مزيج مركب من المضادات الحيوية للسيطرة على الانتان تستدعي تقليل جرعة كل دواء فيما لو أعطي لوحده.

(*) نبتة عرق الذهب أو Ipecacuana مقيئ ومقشع تحتوي على Emetine.

المنحنى المعياري (dose- Response relationship):

يعتمد المنحنى المعياري على العلاقة بين جرعة الدواء والتأثير، أي أننا نغير جرعة الدواء ونلاحظ تأثير هذه الجرعة.

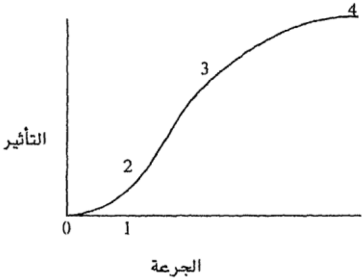
يختلف خصائص المنحنى المعياري من دواء لآخر فهو يعتمد على (الكائن الحي، الأثر الدوائي، الدواء) ولكن بشكل عام يأخذ المنحنى المعياري شكل S أو أي قطعة من حرف S.

نستفيد من المنحنى المعياري للتقليل من أخطاء استخدام الدواء فنستطيع توقع التأثير العلاجي لكل جرعة دوائية مستخدمة وهناك نوعان رئيسان للمنحنى المعياري:

1) **المنحنى المعياري الكمي** Quantal dose response curve:

وهو يمثل علاقة تدرج المقدار الدوائي (الجرعة) مع تدرج التأثير الدوائي (شدته وحجمه).

شكل (2)



لا يوجد تأثير (العتبة) 1-0

استجابة طردية 3-2

التأثير الثابت أو الشفعي 4

يوضح الشكل البياني العلاقة بين جرعة الدواء والتأثير في البداية (1-0) مقادير دوائية قليلة ليس لها تأثير حتى نصل للعتبة Threshold dose (2).

العتبة (أقل جرعة دوائية تحدث التأثير بحيث أقل منها لا يوجد أي تأثير).

ونجد في وسط المنحنى (3-2) علاقة طردية بين جرعة الدواء وتأثيره (linear portion) ويشكل ما نسبة (18-84٪) من المنحنى حتى نصل للجزء الأخير (4) أو السقف (ceiling dose) وهنا مرحلة استوائية يظهر فيها أكبر تأثير دوائي بحيث بزيادة الجرعة بعد ذلك، التأثير ثابت.

الجرعة السقفية (أكبر جرعة دوائية تعطي التأثير المطلوب بحيث إذا تعدت الجرعة المعطاة الجرعة السقفية يبدأ التسمم الدوائي بالظهور).

لهذا المخطط أهمية كبرى في المعالجات لأنه يحدد مدى استجابة المريض للعلاج حسب تبدل المقدار، أو وقوع الفشل في بعض الأحيان عند عدم كفاية المقدار والابتعاد عن التأثير السمي للدواء وعدم تجاوز المقدار.

أمثلة: من الأمثلة على أدوية تأخذ شكل المنحنى المعياري الكمي الأدوية المهدئة Diazepam.

فبزيادة الجرعة يزداد التأثير المهدئ إلى منوم إلى مخدر ثم تبدأ الأعراض السمية بالظهور.

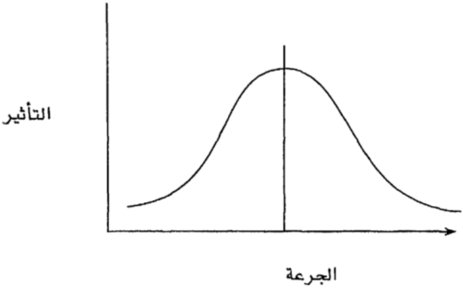
2) **منحنى الكل أو العدم All or none:**

يوضح مخطط التأثير الدوائي كل شيء أو لا شيء ويتعلق بتكرار أي مقدار دوائي (جرعة) ممكن أن يظهر التأثير أو لا يظهر التأثير عند هذه الجرعة (تجرى سلسلة من التجارب المتكررة كي نحصل على عتبة التأثير الدوائية).

إذن المنحنى يدرس توزيع أقل جرعات يمكن أن تحدث تأثير دوائي معين.

ويوضح الشكل (3) توزيع منحنى الكل أو العدم.

مثال: خافضات السكر الفموية و المضادات الحيوية.



شكل (3)

الوحدة الثالثة

الحركة الدوائية

Pharmacokinetics

- الامتصاص	**Absorptiom**
- التوزيع	**Distribution**
- الاستقلاب	**Metabolism**
- الطرح	**Excretion**

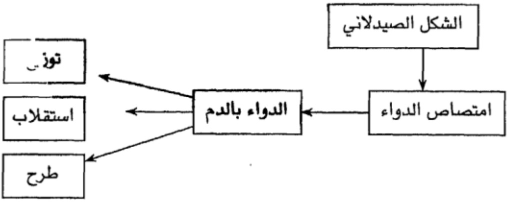
الوحدة الثالثة

الحركة الدوائية Pharmacokinetics

علم حركية الدواء Pharmaco Kinetics:

هو العلم الذي **يبحث في مصير** الادوية داخل الجسم وما يحدث لها من (امتصاص، **توزيع، طرح، استقلاب وما يحدث** للدواء من تغيرات). وعلاقة هذه التغيرات **مع الزمن. أي ماذا يفعل الجسم بالدواء.**

الشكل (1): **يوضح التغيرات التي تطرأ على الأدوية داخل الجسم.**



أولاً: امتصاص الأدوية: (Absorption of Drug):

يجب أن نعرف كيف تمتص الادوية، فالامتصاص يؤثر على طريقة إعطاء الأدوية وسرعة امتصاصها، وهو عامل هام في تحديد كمية الجرعة، كما أن الوقت اللازم للامتصاص يعني الفترة التي تمر بين إعطاء الدواء وبدء التأثير.

ويجب على الدواء حتى يحدث التأثير المطلوب أن يصل للخلية الهدف، ولا بد للدواء من اختراق والتغلب على كثير من الحواجز.

طرق انتقال الأدوية عبر الأغشية الخلوية:

1- **النقل السلبي (الانتشار)** (Diffusion): Passive Transport:

هو انتقال الدواء من مناطق التركيز المرتفع إلى مناطق التركيز المنخفض عبر غشاء شبه نفاذ.

صفات الدواء الذي ينتقل بالانتشار:

1. ذو وزن جزيئي بسيط يستطيع اختراق الثقوب (المسام).
2. غير متأينة . (تتأثر بدرجة الحموضة).
3. قابلة للانحلال بالدهون. (ذوابة في الدهون)

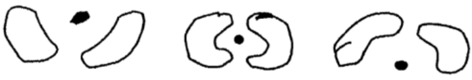
تنتقل الأدوية معتمدة على اختلاف التركيز حتى يصبح التركيز على جانبي الغشاء الخلوي متساو. هذه العملية لا تحتاج لطاقة أو ناقل.

2- **الترشيح** Filtration:

تمر الذرات الصغيرة ذات الوزن الجزئي أقل من 100 دالتون عبر المسامات في الغشاء الخلوي معتمدة على الضغط.

3- **النقل الفعال** Active Transport:

تنتقل الأدوية عبر نواقل خاصة (حاملات) موجودة في الغشاء الخلوي، هذه العملية تحتاج لطاقة، وتنقل المواد عكس التركيبة، وتنقل مواد ذات أوزان جزيئية عالية.



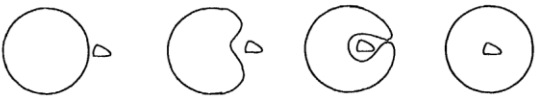
شكل (2): دور الناقل في مرور الأدوية عبر الأغشية

4- **النقل الميسور Facilitative transport:**

تنتقل الأدوية من خارج الخلية لداخلها عبر ناقل خاص لا تحتاج هذه العملية لطاقة، تحتاج لناقل، متخصصة لأدوية معينة لها قدرة على الارتباط بالناقل، وبما أن عدد النواقل محدد قد تصل لحد الإشباع (saturation) وتتنافس الأدوية على نفس الناقل.

5- **البلعمة Endocytosis:**

وفيها تلتف الخلية حول الدواء وتلتقمه فينتقل الدواء إلى داخل الخلية (غالباً يحدث في الخلايا المناعية).



الشكل (3) آلية البلع

العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية:

1. **طريقة أخذ الدواء:** (Drug Administration)

يؤثر على أماكن الامتصاص سواء من القناة الهضمية، الجلد، أماكن الزرق، القولون (التحاميل)، الفم (أقراص تحت اللسان).

2. أثر درجة الحموضة في امتصاص الادوية PH[*]effect:

- الأغشية الخلوية لها تركيبة دهنية، وبما أن المذيبات تذيب أشباهها فإنها تسمح للأدوية الذوابة في الدهن وغير المتأينة باختراق الأغشية وبالتالي الامتصاص.
- الادوية الحامضية الضعيفة تكون بالشكل غير المتأين في المعدة، لذلك تكون قابلة للذوبان بالدهون وتمتص من المعدة.
- الأدوية القاعدية تكون بشكل متاين بالمعدة، تكون بشكل غير متأين بالأمعاء لذلك فهي تمتص من الأمعاء.

(الأشكال المتأينة تكون قابلة للانحلال بالماء ولا تستطيع اختراق الأغشية الخلوية).

أمثلة: الكحول عالي الذوبان في الدهون لذلك يمتص بسرعة وبشكل كامل من الجهاز الهضمي.

3. وجود الطعام في المعدة: (Food effect)

- وجود الطعام في المعدة يقلل من معدل الامتصاص.
- بعض الأدوية تشكل معقدات مع الأغذية وتؤثر على امتصاصها مثل Tetracycline[**] يشكل معقدات مع الحديد والكالسيوم ويمنع امتصاصه.
- وجود الطعام قد يخفف من التأثير المخرش لبعض الأدوية مثل Aspirin.

4. ثبات الدواء: (Drug Stability)

بعض الأدوية تتكسر في المعدة والأمعاء لذلك تؤخذ عن طرق آخر غير

(*) PH: معيار درجة الحموضة PH=7 متعادل أقل من ذلك الوسط يكون حامض. أكثر من ذلك قاعدي.

(**) مضاد حيوي.

الجهاز الهضمي مثل Insulin.

5- **التروية الدموية في مكان الامتصاص:** (Blood supply)

يؤثر على سرعة الامتصاص.

6- **انحلال الدواء** Drug dissolution:

كلما زاد انحلال الدواء في السوائل في أماكن الامتصاص زادت سرعة الامتصاص.

(يجب أن يكون الدواء منحلاً حتى يحدث له الامتصاص)

وقد يستفاد من هذه الطريقة في تحضير أشكال صيدلانية قليلة الانحلال وطويلة المفعول مثل (Protamin Zinc Insulin)(*).

7- **مساحة مكان الامتصاص** Surface Area:

كلما زادت مساحة الامتصاص زاد سطح التلامس وزاد سرعة الامتصاص. فمثلاً المساحة السطحية للأمعاء أكبر من المساحة السطحية للمعدة بسبب وجود الخملات.

8- **تركيز الدواء** (Drug Concentration):

كلما زاد التركيز زاد الامتصاص.

ثانياً: توزيع الدواء داخل الجسم Drug Distribution:

تتوزع الأدوية بعد امتصاصها على السوائل المختلفة في الجسم – حيث تصل الأدوية للدم ومنه تتوزع إلى الأنسجة، الأعضاء وسوائل الجسم.

ويعتمد توزيع الدواء داخل الجسم على خواص الدواء الكيميائية والفيزيائية (Physiochemical properties).

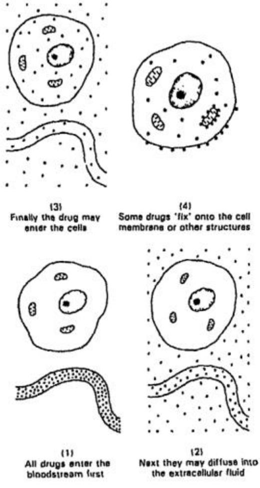
(*) زرقة أنسولين طويلة المفعول.

العوامل المؤثرة على توزيع الدواء:

1- قدرة الدواء على اختراق الحواجز الخلوية:

حتى تستطيع الأدوية الوصول للدماغ يجب عليها اختراق الحاجز الدماغي الدموي BBB (غشاء السحايا).

وهو حاجز لا يسمح إلا للأدوية العالية الذوبان في الدهون من اختراقه.



شكل يوضح توزيع الأدوية بالجسم.

❖ بينما يسمح غشاء المشيمة لكثير من الأدوية بالعبور من خلاله والوصول للجنين.

2. **قـد يكـون لبعـض الأدويـة توزيـع انتقـائي لأعضـاء أو أنسـجة معينـة** .Intracellular binding

مثل : Tetracycline له الفة خاصة للأنسجة العظمية.

بعض الأدوية **مثل** Chloroquine* له ألفة خاصة لخلايا الكبد.

- بعض الأدوية العالية الذوبان في الدهن تتركز في النسيج الدهني وتعتمد على مقدار الدهون بالجسم.

3. **ارتباط الأدوية ببروتين الدم** (Protein binding):

توجد علاقة بين كثير من الأدوية وبروتين الدم حيث يتحد الدواء مع بروتين الدم، ويفيد الارتباط في خزن الدواء في الدم وتأخير الاطراح ومنع الاستقلاب وتأخير الانتشار.

4. **التروية الدموية** Blood supply:

كلما زادت التروية الدموية إلى عضو معين زاد توزيع الدواء إلى هذا العضو مثل (الدماغ، الكبد، الكلية).

5. PH- Pka** **درجة الحموضة:**

كون الدواء حمض أو قاعدة ودرجة الحموضة في سوائل الجسم تؤثر على درجة التاين مما يؤثر في توزيع الدواء داخل الجسم.

بشكل عام فإن الأدوية إما أن ينحصر توزيعها على الدم.

- أو أنها تستطيع اختراق الأوعية الشعرية فتتوزع في السائل خارج الخلية.
- أو أن تخترق الجدار الخلوي فتتوزع داخل الخلايا.

---

* من أدوية الملاريا.

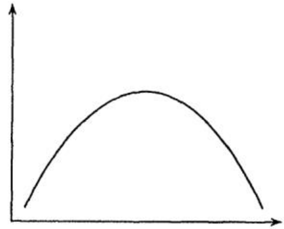
** Pka

تركيز الدواء داخل بلازما الدم Drug Concentration In Plasma:

أو حركية الدواء. Pharmacokinetics

يدرس تغير تركيز الدواء في الدم مع تغير الزمن وهو ما يعتمد على معدل الامتصاص (تغير الامتصاص مع الزمن).

- معدل التوزيع
- معدل الاستقلاب
- معدل الطرح



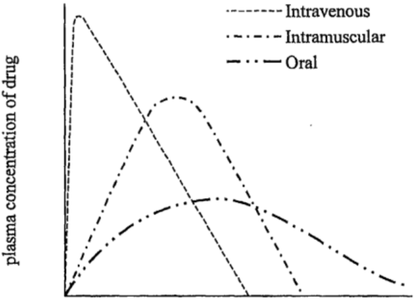
شكل () : يوضح كعلاقة تغير التركيز مع تغير الزمن

يوضح الشكل التالي تغير منحنى التركيز مع الزمن مع تغير طرق إعطاء الأدوية عن طريق:

1- الفم (Oral)

2- الحقن الوريدي (intravenous).

3- الحقن العضلي (intramuscular).



Time الزمن

ثالثاً: استقلاب الدواء في الجسم (Drug metabolism):

ويقصد بالاستقلاب أو الأيض بالتغيرات الكيميائية التي تطرأ على الدواء في الجسم الحي.

الهدف من الاستقلاب تحويل الدواء من الشكل الفعال إلى شكل كيميائي آخر غير فعال، أو أقل فعالية ، بحيث يتحول الدواء في الجسم إلى مواد أخرى ذائبة في الماء يسهل طرحها عن طريق الكلية، غالباً الاستقلاب يكون ذا أثر سلبي لإبطال مفعول الدواء، معظم عمليات الاستقلاب تتم بالكبد عبر مجموعة من الأنزيمات الميكروسومية (Microsomal enzyme) وهذا لا يعني أن الاستقلاب يكون فقط في الكبد فهناك أدوية تستقلب في الرئة أو الجلد أو الكلى أو القناة الهضمية.

وغالباً ما تتم عمليات الاستقلاب بطورين:

1- الطور الأول (Phase I):

وفيه يتحول الدواء إلى الشكل المستقطب (الأكثر ذوباناً في الماء) أي إضافة مجموعة وظيفية قطبية إلى المركب مثل:

(SH, NH_2, COOH, OH)

وتهيؤه للدخول في الطور الثاني.

وتشمل عمليات:

أ- الأكسدة oxidation:

وتبدأ الأكسدة ومعظم الطور الأول بواسطة مجموعة أنزيمات تدعى Cytochrome P450 في الكبد.

مثال: أكسدة الكحول الأثيلي

$$\text{Ethanol } (CH_3-CH_2-OH) \xrightarrow{\text{اكسدة}} \text{Acetaldehyde } (CH_3-\overset{\displaystyle O}{\overset{//}{C}}-H) \xrightarrow{\text{أكسدة}} Co_2 + H_2O + \text{طاقة}$$

ب- الاختزال Reduction:

مثال:

$$\underset{\text{aldehyde}}{R-\overset{O}{\overset{//}{C}}\underset{\backslash\ H}{}} \xrightarrow{\text{اختزال}} \underset{\text{alcohol}}{R-C-OH}$$

جـ- التميه Hydrolysis:

مثل تميه الايستر بإضافة جزيء ماء

$$\underset{\text{Ester}}{R-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-O-R} \xrightarrow[+H_2O]{\text{تميه}} \underset{\text{alcohol}}{R-\overset{O-}{\overset{|}{C}}-OH + R-OH}$$

2- **الطور الثاني** (Phase II):

وتشمل عمليات الاقتران (Conjugation):

المواد المحتوية على مجموعات وظيفية مثل:

(COOH, NH_2, OH, SH, Cl, F, Br)

أو المواد الناتجة من تفاعلات الطور الأول.

تدخل في عمليات ارتباط واقتران مع مواد كيميائية حيوية مثل:

Glucuronic acid**. Sulfate, Glycine*

من شأن عمليات الاقتران تعطيل التأثير الدوائي لكثير من الأدوية، إضافة على أن المواد الناتجة أكثر ذوبانا في الماء ومن السهل اطراحها عن طريق الكلية.

مثال: الكلورامفينكول ***

وينتج عن هذه التغيرات الكيميائية (الاستقلاب) Phase I إحدى الاحتمالات التالية:

1- مركبات أقل فعالية.

2- مركبات أكثر سمية.

3- مركبات غير فعالة.

4- تحول المركب غير الفعال أو الأقل فعالية إلى الشكل الأكثر فعالية بعد استقلابه.

وهذا ما يطلق عليه مصطلح Prodrug.

مثال: Phenacetine ⟶ Acetaminophene

** من السكاكر.

* Glycine: حمض أميني.

*** مضاد حيوي.

عوامل مؤثرة على الاستقلاب:

1- العمر (الأطفال، حديثي الولادة، كبار السن).

2- الاختلافات الفردية في شدة الاستقلاب (عوامل وراثية).

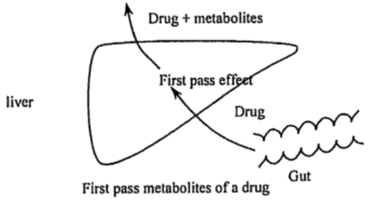
3- تأثير بعض الأدوية على الاستقلاب **مثال** Barbiturates**** حيث يزيد استقلاب الأدوية الأخرى.

4- الحالة الصحية للكبد (يستدعي تغيير الدواء أو تغيير جرعته).

الاستقلاب الأولي للدواء (First Pass Effect):

بعد حدوث الامتصاص للدواء من الجهاز الهضمي يصل الدواء للدم عن طريق الوريد البابي (Portal Vein) إلى الكبد، فيحدث للدواء عملية استقلاب أولي (Metabolism) قبل أن يتوزع لباقي أنحاء الجسم مما يفقدنا جزء من كمية الدواء وقد يستدعي زيادة جرعة الدواء لتعويض الذي أهدر بالاستقلاب هذا ما يسمى بـ First Pass Effect ويحدث للأدوية المتصة من الجهاز الهضمي فقط.

مثال: Propranolol*



رسمة توضح الاستقلاب الأولي

**** من الأدوية المهدئة المنومة تزيد من عمليات الاستقلاب بالكبد.

* من أدوية الضغط.

رابعاً: اطراح الدواء من الجسم Excretion of Drug:

أهم أعضاء الجسم التي تقوم باطراح الأدوية:

1- عن طريق الكلية:

تعتبر الكلية أهم الأعضاء لطرح والتخلص من الأدوية لكي يطرح الدواء يجب أن يكون ذائبا في الماء إما بشكله الفعال أو نواتج استقلابه المستقطبة.

تتكون الكلية من وحدة التنفسية الأساسية النفرون (Nephrone) ويتم الطرح بالكلية بإحدى الآليات التالية:

أ- الترشيح الكبيبي (Glomerular Filtration):

يرشح $\frac{1}{5}$ الدم الواصل إلى الكبيبة معتمداً على ضغط الدم من الشعيرات الدموية بواسطة الثقوب الكبيبية (Pores) ولكي يرشح الدواء يجب أن يكون حراً (غير مرتبط ببروتينات الدم) وذو وزن جزيئي صغير ولا يهم إذا كان متأين أو غير متأين.

ب- الإفراز الانبوبي Tubular secretion:

وهي الوسيلة للتخلص من المواد المتأينة عن طريق الأنابيب الكلوية المتعرجة تنتقل الأيونات بالنقل الفعال الذي يعتمد على ناقل، طاقة (الجهد والشحنة هنا اقل أهمية). عند دخول الأيونات يصعب خروجها حيث إنها تكون بصورة متأينة.

هذه النواقل اعدادها محدودة أي قد يحصل لها الإشباع (أقصى سرعة في النقل، Saturation) كما أن الأدوية المختلفة تنافس بعضها البعض من أجل الإفراز (تداخل دوائي).

وهذا يمكن استعماله علاجياً مثلاً الإفراز الانبوبي السريع للبنسلين أن يحضر باستعمال البروبنسيد** Probencid مما يزيد من عمر البنسلين في بلازما الدم.

** من أدوية النقرس.

ج- إعادة الامتصاص من الأنابيب الجامعة (Tubular reabsorption):

إعادة امتصاص الأدوية من الأنـابيب الجامعـة إلى الـدم يحكمـها أي مـرور عبر الأغشية أي أن الأدوية غير المتأينـة وصغيـرة الحجـم يتـم إعـادة امتصاصـها بسهولة أكبر.

العوامل المؤثرة على طرح الأدوية في الكلية:

أ- الحالة الصحية للكلية: تستدعي تغيير الدواء أو تغيير الجرعة.

ب- تأثير PH: درجة حموضة البول (8-4.5) هذا يؤثر بشكل كبير على سرعة إطراح الأدوية.

مثال: إذا كان الدواء حمض ضعيف، والبول حامضي، يكون الدواء بشكل غير متأين، ويزيد من إعادة امتصـاص الـدواء بالأنـابيب الكلويـة، يقـل طـرح الدواء.

بينما في وسط قاعدي يكون الدواء متأيناً ويسهل طرحه.

مثال: الإسبرين دواء حامضي يتأثر بـ PH.

جـ- ارتباط الأدوية ببروتينات الدم.

يؤثر على الطرح والاستقلاب

دواء + بروتين ← معقد الدواء البروتيني

↓ تأثير طرح

دواء + بروتين

↓

استقلاب

د- كمية البول المطروح.

2- الطرح عن طريق الجهاز التنفسي: تطرح الرئة الأدوية الغازية والطيارة مثل طرح مواد التخدير والكحول الايثيلي.

3- الطرح عن طريق القناة الصفراوية:

تطرح الأدوية ذات الأوزان الجزيئية العالية (والأدوية الذائبة في الدهن) عن طريق الصفراء ولكنها تعود فتمتص من الأمعاء مما يؤيد إلى إطالة تأثير الدواء.

مثال: Grisofulvin*

4- الغدد اللعابية: يمكن الكشف عن مواد كثيرة في اللعاب تعطي الطعم المعدني ويمكن للدواء أن يبلع ويعاد امتصاصه.

مثال: Metronidazole**

5- عن طريق الغدد العرقية والدمعية.

6- عن طريق الحليب:

كثير من الأدوية تطرح بالحليب، تصل للرضع، بجرعات مؤثرة مثل Caffeine.

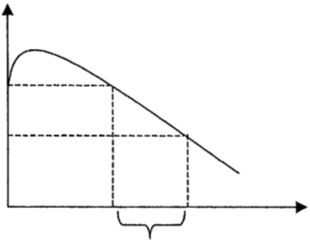
فترة نصف الحياة Half- Life (t ½):

هي الفترة الزمنية اللازمة لطرح 50٪ من الدواء المأخوذ من بلازما الدم يختلف هذا الزمن من عدة دقائق إلى بضع سنوات باختلاف الأدوية وسريريا ممكن أن يستخدم على أساس دليل لتحديد المدة بين الجرعات لنحافظ على مستوى دموي علاجي مؤثر وآمن. وهو يقارن بين طرح الأدوية المختلفة.

---

* مضاد للفطريات.

** مضاد للأميبا.



علم فعل الأدوية (Pharmacodynamic):

هو العلم الذي يبحث بآلية فعل وتأثير الأدوية المختلفة على الأنسجة الحية.

أي ماذا يفعل الدواء بالجسم.

الآليات المختلفة لتأثير الأدوية (General Principle of drug effect):

يعمل الدواء تأثيراته الفارماكولوجية من خلال نظريات مختلفة:

أولاً: نظرية المستقبلات (Drug Receptor theory):

المستقبلات (Receptor): هو مكان افتراضي موجود على سطح الخلية على الغشاء السيتوبلازمي بتركيب معين حيث يسمح ويسهل الاتصال النوعي بين الدواء والخلية.

المستقبلات متوزعة في جميع أنحاء الجسم، وتتركز في مناطق أكثر من مناطق أخرى، تبعاً لطبيعة علمها وتخصصها وممكن أن تتواجد المستقبلات

داخل السيتوبلازم مثل مستقبلات أدوية القشرة الكظرية أو في النواة مثل مستقبلات أدوية الدرق أو في الغشاء السيتوبلازمي مثل مستقبلات الأدرينالين.

يرتبط الدواء بالمستقبلات ليعطي التأثيرات التالية:

❖ **المقلدات (Agonist):**

عند ارتباط الدواء (المقلد) بالمستقبلات تؤدي إلى سلسلة من التغيرات ينتج عن هذا الارتباط تأثير فارماكولوجي كامل لهذا الدواء، أي أن هناك الفة وشوق بين الدواء والمستقبل وتؤدي لفعل داخلي مقلدة لمستقبلات ذلك الدواء.

❖ **المقلدات الجزئية (Partial Agonist):**

هي الأدوية التي لها ألفة وشوق للمستقبل ولكن تأثيرها وفعلها الداخلي أقل من تأثير المقلد، تأثيرها على المستقبلات أضعف مع أنها ترتبط بجميع المستقبلات التي يرتبط بها المقلد.

الشالات (Antagonist):

هي أدوية ترتبط بالمستقبلات ولها ألفة وشوق للمستقبل ولكنها تشل ذلك المستقبل توقف عمله وتمنع الأدوية المقلدة من احتلال المستقبل.

هذه الأدوية تبطل المفعول الداخلي للمقلد. أي ترتبط بالمستقبل ولكن لا تثيره ولا تنشطه.

❖ **بعض هذه الشالات غير الرجعية Irreversible:**

أي أن الشالات ترتبط بالمستقبلات بطريقة غير رجعية غير منافسة (أي لا تتنافس مع المقلدات) حيث إن ألفة الشالات للمستقبل أقوى من ألفة المقلد فتحتل الشالات المستقبل بطريقة لا تسمح للمقلد باحتلال المستقبل وبالتالي تكون المقلدات غير قادرة على إحداث أي فعل دوائي.

❖ **الشالات المنافسة (Competitive Antagonist):**

أدوية تحتل قسم كبير وعدد كبير من المستقبلات وتشل حركتها، ولا تسمح للمقلدات بعمل أي تأثير على هذه المستقبلات ولكنها تترك بعض المستقبلات حراً.

وهنا تأثير الشال يعتمد على تركيزه داخل الجسم ليعطي منافسة أقوى مع المقلدات الداخلية.

ثانياً: التنبيه والتثبيط:

التنبيه (Stimulation): هي الزيادة في فعالية الخلايا أو أي من وظائف الجسم الفيزيولوجية الطبيعية إلا أن التنبيه الزائد المستمر يؤدي إلى التثبيط.

مثال: الكافيين منبه للجهاز العصبي المركزي.

التثبيط (Suppression): وهو النقص في فعالية الخلايا أو أي من وظائف الجسم الفسيولوجية.

مثل: الباربتيورات مثبط للجهاز العصبي المركزي.

ثالثاً: التخريش (Irritation):

هو تغير في شكل الخلية والنسيج، ممكن أن يسبب تغير في تركيب الخلية، تزيد عادة فعالية الخلايا. التخريش الطويل التي تؤدي لفصل تلك الفعالية، التخريش الشديد يؤدي إلى التهاب الأنسجة وموتها .

مثال: زيت الخروع مخرش لخلايا الأمعاء.

رابعاً: الاحلال (Replacement):

يحصل عندما يقل تصنيع مادة في الجسم فتعطي الأدوية لتعويض النقص الحاصل مثل نقص الأنسولين أو الثايروكسين.

خامساً: التغيير في جهاز المناعة:

كالمطاعيم والأمصال.

سادساً: الأدوية المبيدة للجراثيم:

تعمل مباشرة على الجرثومة.

تستخدم للوقاية أو العلاج.

سابعاً: الأدوية المؤثرة على الاستقلاب.

مثل أدوية الستيرويدات السكرية (Cortison).

ثامناً: تغيير الصفات الأيونية.

مثل المدرات البولية.

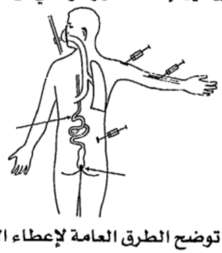
تاسعاً: أدوية تحدث تأثيرها بالأكسدة أو الاختزال.

عاشراً: النظائر المشعة:

تستعمل علاجياً مثل اليود المشع لعلاج زيادة إفراز الغدة الدرقية أو (Barium Sulfate) الذي يستخدم في التشخيص في الصور الملونة.

طرق إعطاء الأدوية Route of Drug Administration:

تعطى الأدوية بطريقتين لإعطاء تأثير موضعي أو عام



رسمة توضح الطرق العامة لإعطاء الأدوية

أولاً: المفعول الموضعي (Local effect):

وهو تأثير الدواء في مكان استعماله قبل دخوله الدورة الدموية ولا يحصل له توزيع.

من الأدوية التي تحدث التأثير الموضعي.

- أدوية على الجلد: تحدث تأثير قابض، مخرش، واق، مطري، مزيل للطبقة الكيراتينية.
- أدوية على الأغشية المخاطية: مخدر موضعي، نقص إفراز وهنا تستعمل الأدوية في العين، الأنف، الأذن، الحنجرة، الجهاز التناسلي.
- الأدوية التي تؤثر في القناة الهضمية دون أن يجرى لها امتصاص هي أدوية ذات تأثير موضعي.
- أدوية التأثير الموضعي تأخذ أشكالاً صيدلانية مختلفة:

كريمات، مراهم، لصقات، معجون، مسحوق، بخاخ، مدوخات، تحاميل، قطرات، هلام.

ميزات هذه الطريقة:

1- تأثيراتها الجانبية محدودة حيث إنها لا تتوزع لباقي أنحاء الجسم.

2- إمكانية التحكم في مدة تأثير الدواء إنهاء مفعوله.

3- اسهل طرق الإعطاء.

4- تجنب إثارة المعدة.

ثانياً: المفعول العام الجهازي (Systemic action):

وهو تأثير الدواء بعد امتصاصه ووصوله إلى الدم وتوزيعه لجميع أنحاء الجسم.

1) أدوية عن طريق الفم (Oral Route):

ميزاته:

1. ملائم وسهل الاستعمال.
2. آمن.
3. تجنب الآثار الناتجة عن الحقن (تعقيم، تعرض للجراثيم، الألم، الحاجة لشخص مؤهل للحقن).
4. قليل التكلفة.

مساوئه:

1. بطيء المفعول (غير مناسب للطوارئ).
2. إمكانية تخريش المعدة.
3. بعض الأدوية تتخرب بالأحماض والأنزيمات بالمعدة.
4. غير ملائم في بعض الحالات مثل الغيبوبة، يء عدم تحمل المريض.
5. بعض الأدوية لا تمتص من الجهاز الهضمي.
6. غير مناسبة للأدوية ذات الطعم السيئ.

لذلك كانت الحاجة للبحث عن طرق أخرى:

2) أدوية تحت اللسان (Sublingual Administration):

توضع الأدوية تحت لسان المريض حيث تترك حتى تذوب ويجري امتصاصها من قبل أغشية الفم.

ميزاتها:

1. سرعة التاثير.
2. تجنبها لخمائر المعدة.
3. سهولة التخلص من الدواء ووقف مفعوله.

4. تجنب وصول الدواء إلى الكبد (First pass effect).

مشاكلها:

1. جرعة الدواء يجب أن تكون صغيرة.
2. لا يمكن استخدامها لإعطاء تأثير طويل المفعول.

3) **بالشرج** (Rectally):

مناسبة حيث:

1. ممكن تجنب تأثيرات الدواء على المعدة.
2. لا تصل للكبد.
3. في حالات الإغماء، القيء، صعوبة البلع.
4. أسهل إعطاء خاصة للأطفال والرضع.
5. عندما يكون الهدف الحصول على تأثير موضعي في الشرج أو المستقيم.

أشكال صيدلانية: تحاميل ورحضات.

4) **الانشاق** Inhalation:

تمتص مخاطية المجاري التنفسية الأدوية الطيارة والغازية بسرعة عالية جداً.

ممكن إعطاء أدوية الاستنشاق للحصول على تأثير موضعي كما في علاج الربو.

أو عام كأدوية التخدير الموضعي والأكسجين في حالات الاختناق.

5) **خلال الجلد** (Trans dermal):

كثير من الأدوية تمتص بشكل جيد إذا ما وضعت على الجلد لإحداث تأثير عام (ليس تأثير موضعي على الجلد) تخترق هذه الأدوية طبقات الجلد، تصل للدم وتتوزع لمكان التأثير أو الهدف للحصول على تأثير طويل المفعول حيث أن إفراز الأدوية يتم ببطء كما في لصقات النيكوتين، لصقات

النيتروجلسرين، لصقات الاستروجين أو على شكل مراهم وكريمات مثل مراهم الديكلوفيناك المسكنة.

يمكن إنهاء العلاج في أية لحظة.

مشاكلها: الامتصاص ليس ثابت دائماً.

6) **الحقن** (Parentral Administration):

تشمل هذه الوسيلة جميع الطرق التي تعطى بها الأدوية بواسطة ابرة، تحقن الأدوية في سوائل الجسم وأنسجته لتعطي تأثير عام.

صفات الأدوية التي تعطى بالزرق: معقمة، ذوابة، لا تسبب السم أو تخريش مكان الحقن، خالية من مولدات الحرارة (pyrogens) سريعة الامتصاص.

من مشاكل الزرق: تحتاج لشخص مؤهل للحقن.

إلى تعقيم، مؤلمة، ممكن التعرض لالتهابات مكان الحقن، غالية التكاليف، صعب إيقاف العلاج متى أعطى.

طرق الزرق كثيرة منها:

1- **الزرق الوريدي** (IV): Intravenous:

ميزاتها، سريعة المفعول، 100٪ التوافر الحيوي مفيدة في حالات الطوارئ، أثناء الغيبوبة، ممكن إعطاء أدوية مهيجة (مثل أدوية السرطان). أو إعطاء جرعات كبيرة.

عيوبها:

-الأدوية غير الذائبة صعب إعطاؤها.

- خروج جزء من الدواء قد يؤدي لموت الأنسجة.

- لها محاذير مثل الصدمة.

- صعب التخلص من الجرعة المأخوذة.

- هناك طريق التسريب الوريدي البطيء (Infusion) حيث كمية الدواء أكبر.

2- **الزرق بالعضل** Intramuscular (IM):

تحقن الأدوية بالأنسجة العضلية، حيث يحتاج الدواء ليمتص ليصل للدم. ممكن تحضير حقن طويلة المفعول بالتحكم بذائبية الدواء والسواغ.

مشكلتها: مؤلمة.

3- **الزرق تحت الجلد** Subcutaneous (SC):

تحقن الأدوية تحت الجلد مباشرة، يجب أن تكون كمية الدواء قليلة والامتصاص بطيء، يستطيع المريض تدريب نفسه على الحقن من أمثلته حقن الأنسولين.

4- **في الجلد** Intradermal (ID):

تحقن الأدوية في الطبقات العليا من الجلد (الادمة) تكون كمية الدواء قليلة، والامتصاص بطيء.

مثل فحص الحساسية للبنسلين.

5- **زرق بالمفصل** Intra Articular (IA):

الزرق بالمفصل لإحداث تأثير موضعي هناك مثل التهاب المفاصل.

6- **زرق بالنخاع الشوكي** Intrathecal:

الهدف ايصال الدواء مباشرة للجهاز العصبي المركزي بعد سحب كمية معادلة له من السائل الشوكي عندما لا يستطيع الدواء اختراق أغشية الدماغ BBB، الحالات الحرجة التي يريد تأثير سريع، لكنها خطرة.

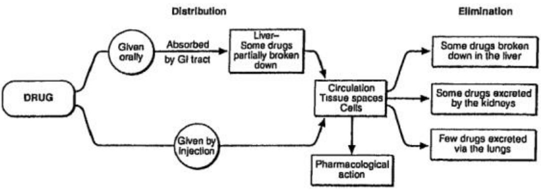
مثل : التخدير الموضعي، المضادات الحيوية في علاج التهاب السحايا.

7- زرق في شغاف القلب (Intracardial):

ليصل الدواء سريعة للقلب في حالات الطوارئ مثل توقف القلب المفاجئ لإعادة الشخص للحياة.

8- زرق في الشريان (Intrarterial):

يحقن الدواء في الشريان المغذي لعضو معين مثل أدوية السرطان بهدف إيصال كمية كبيرة من الدواء للعضو وتقليل توزيعه لباقي أنحاء الجسم.



شكل يوضح الطريق الذي تسلكه الأدوية للتأثير العام

الوحدة الرابعة

الأدوية المؤثرة

على الجهاز العصبي الذاتي

Drugs acting on the Autonomic Nervous System

- مقدمة: فسيولوجية الجهاز العصبي الذاتي
- مجموعات الأدوية وهي أربعة:

أولاً : مقلدات نظير الودي **Parasympathomimetics**

ثانياً: شالات نظير الودي **Parasympatholytics**

ثالثاً: مقلدات الودي **Sympathomimetics**

رابعاً: شالات الودي **Sympatholytics**

خامساً: شالات العقد العصبية **Ganglionic Blockers**

الوحدة الرابعة

الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي الذاتي

Drugs acting on the Autonomic Nervous System

الجملة العصبية:

- ❖ الجهاز العصبي المركزي (CNS) يتكون من الدماغ والحبل الشوكي.
- ❖ الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral N.S). يتكون من قسمين:

1- الجهاز العصبي الإرادي (Somatic N.S) يغذي العضلات الحركية الإرادية.

2- الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic N.S). يغذي عضلات القلب والعضلات الملساء، عضلات الأوعية الدموية، الغدد الهضمية واللعابية والعرقية أي العضلات اللارادية.

الجهاز العصبي الذاتي:

يتحكم الجهاز العصبي الذاتي في نشاط العضلات اللارادية في الجسم، وهو يضمن حالة من الاتزان البدني في وظائف الجسم الحيوية. إذ يقوم باستمرار بتعديل أحد العوامل في محاولة لإعادة ذلك التوازن إذا ما اختل بفعل مؤثرات خارجية أو داخلية.

- ❖ سمي الجهاز العصبي الذاتي بهذا الاسم لأنه بمعزل عن إرادة الأعضاء الجسمية الأخرى ويتمتع باستقلالية ذاتية.

يقسم الجهاز العصبي الذاتي إلى قسمين هما:

1- الـودي (العـاطفي Sympathetic): وهــو مســؤول عــن الكــر والفــر، الأمــور العاطفية.

2- نظير الودي (Parasympathetic) وهو مسؤول عـن الحركـة والفعـل اليومـي وهذين القسمين في حالة اتزان مستمر.

❖ تتلقى معظم أعضاء الجسم وأجهزته امداداً عصبياً من كلا القسمين، وغالباً (إلا أنه ليس بالضرورة) ما يكون مفعولهما متضادين على نفس العضو أو الجهاز. أن هذا التضاد هو الذي يحقق التوازن بين وظائف الأعضاء الذاتية، والمسؤول عن الانسجام في الوظائف الفسيولوجية.

❖ بعض الأعضاء الذاتية لا يصل إليها إلا أعصاب ودية (بعض الأوعية الدموية، العضلات المحركة للشعر، الرحم) لذا لا تبدي تضاد في وظائفها.

وبعض الأعضاء مثل الغدد اللعابية لا تبدي تضاداً بين الودي ونظير الودي حيث يكمل كل منهما تأثير الآخر.

وظائف الجهاز العصبي الذاتي:

ينظم الجهاز العصبي الذاتي الوظائف اللارادية من تنفس، دورة دموية، ضغـط، هضـم، درجـة حـرارة الجسـم، الاسـتقلاب، التعـرق، إفـرازات الغـدد الصماء، عضلة القلب.

وهو يضمن حالة من الاتزان في وظائف الجسم الحيوية.

❖ يؤدي الجهاز العصبي الودي وظيفته كوحدة كاملة عند الخوف أو الغضب أو الهرب فتتنبه عندئذ الأعضاء التي تتغذى بأعصاب ودية في الجسم كلـه دفعـة واحدة. فتسرع دقات القلب ويرتفع ضغط الدم ويكثر تـوارده في العضـلات الارادية، وترتفع نسبة السكر بالدم. وهكذا يكون الجسم على أهبة الاستعداد للقتال أو الهرب.

❖ على النقيض من ذلك فإن الجهاز نظير الودي معد لتنبيهات محلية ولا ينبـه أبداً دفعة واحدة، ويعمل على حفظ وتخزين الطاقة لا على إنفاقها، يبطئ

من دقات القلب، يخفض من ضغط الدم، ينبه تحركات الجهاز الهضمي والإفرازي ويساعد على امتصاص المواد الغذائية ويعمل على تفريغ محتويات المثانة والمستقيم.

❖ يستطيع الإنسان أن يعيش إذا استأصل الجهاز الودي، لكنه لا يستطيع أن يعيش إذا استأصل نظير الودي.

ويمثل الجدول التالي استجابات الأعضاء المختلفة لتنبيه الجهاز العصبي الذاتي:

العضو	أثر تنبيه الودي	أثر تنبيه نظير الودي
العين	تتوسع حدقة العين	تضيق حدقة العين
القلب	يزداد معدل ضربات القلب وقوته	ينقص معدل ضربات القلب وقوته
القصبة الهوائية	تتوسع (تزيد سرعة التنفس)	تتضيق (صعوبة التنفس)
حركة المعدة	تقل	تزداد (انقباض العضلات)
افرازات المعدة	تقل	تزداد
الأمعاء	تقل الحركة	تزداد
عضلات المثانة	ترتخي العضلات	تنقبض العضلات
عاصرة المثانة	تنقبض العاصرة ❖ حصر البول	ترتخي العاصرة
عضلات الشعر	تنقبض	لا تأثير
افراز النبكرياس	يقل (الأنسولين)	يزيد
سكر الدم	يزيد	يقل

العضو	أثر تنبيه الودي	أثر تنبيه نظير الودي
الغدد اللعابية	تتنبه لانتاج لعاب لزج	تتنبه لإنتاج لعاب مائع
الأوعية الدموية عامة	تضيق (ارتفاع ضغط الدم)	تتوسع (انخفاض ضغط الدم)
الأوعية الدموية بالجلد والأغشية المخاطية	تنقبض (يزال الاحتقان)	تتوسع (يزداد التعرق)
الأوعية الدموية التاجية	تتوسع	تتضيق
الغدد الدمعية	غير معصبة	تزداد إفرازها
الغدد العرقية	تزيد	غير معصبة

انتقال السيالات العصبية عن طريق الأعصاب:

❖ يتكون الحبل العصبي من:

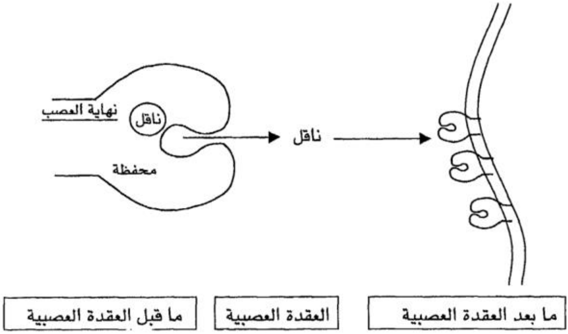
1. الجزء ما قبل العقد العصبية Presynaptic Fiber.
2. العقد العصبية Synapsis.

أو منطقة التشابك وهو جزء يجمع بين نهاية خلية عصبية وبداية الأخرى.

3. الجزء ما بعد العقد العصبية Post synaptic Fiber وهو جزء من الخلية العصبية الذي يلي منطقة العقدة العصبية وممكن أن يكون الخلية المتأثرة.

❖ أنظر الشكل (4-1)

شكل (1-4)



❖ آلية انتقال السيالات العصبية:

تنتقل السيالة العصبية من خلية إلى أخرى عبر العقدة العصبية عن طريق النواقل العصبية.

❖ النواقل العصبية Neurotransmitter's:

وسيط يعمل على نقل الأوامر العصبية من مجموعة من الألياف إلى أخرى في منطقة العقد.

ويختلف الناقل العصبي حسب الالتحام العصبي الذي تجتازه السيالة وتكمن أهميتها في عبور السيالات العصبية ومنها إلى مناطق الجسم المختلفة. تنتج النواقل في محور الخلية العصبية وتخزن في نهايات الخلية العصبية في محافظ خاصة تطلق مع إثارة الخلية العصبية وينتهي تأثيرها بتحطمها بأنزيمات معينة.

أنواع النواقل العصبية:

1) **الاستيل كولين Acetyl Choline:**

في الجملة نظير الودية.

2) **الأدرينالين، النورادرينالين في الجملة الودية. (Adrenaline, Noradrinaline)**

❖ **الاستيل كولين Acetyl Choline**

تدعى الأعصاب التي تمرر الاستيل كولين بالأعصاب المولدة للكولين (Cholinergic)

أماكن تواجد الاستيل كولين:

- جميع الأعصاب الذاتية ما قبل العقد ومنطقة العقد سواء أكانت ودية أو نظير ودية.
- جميع الأعصاب نظيرة الودية ما بعد العقد.
- نهايات الأعصاب نظير الودية.
- نهايات الأعصاب الحركية الارادية (المغذية للعضلات المخططة).
- بين الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي (الدماغ والحبل الشوكي)
- نهاية الأعصاب الودية الواصلة للغدد اللعابية والكظر. أنظر الشكل (4-2).

معادلة تصنيع الاستيل كولين

$$\text{Acetyl Coenzyme A} + \text{Choline} \longrightarrow \text{Acetyl choline}$$

ويتحطم الاستيل كولين بواسطة أنزيم الاستيل كولين استيريز.

$$\text{Acetyle choline} \xrightarrow[\text{esterase}]{\text{Acetylecholine}} \text{Choline} + \text{acetate}$$

- يفترض أن إثارة نظير الودي تؤدي لزيادة إفراز الاستيل كولين.

❖ امينات الكاتيكول (Catechol amine):

أدرينالين، نورادرينالين، دوبامين.

تدعى الأعصاب التي تحرر نورأدرينالين وادرينالين بالأعصاب مولدة الادرينالين (adrenergic) وتوجد هذه الناقلات العصبية في مكان ما بعد العقد في الجهاز الودي وكذلك في نهاية الأعصاب الودية.

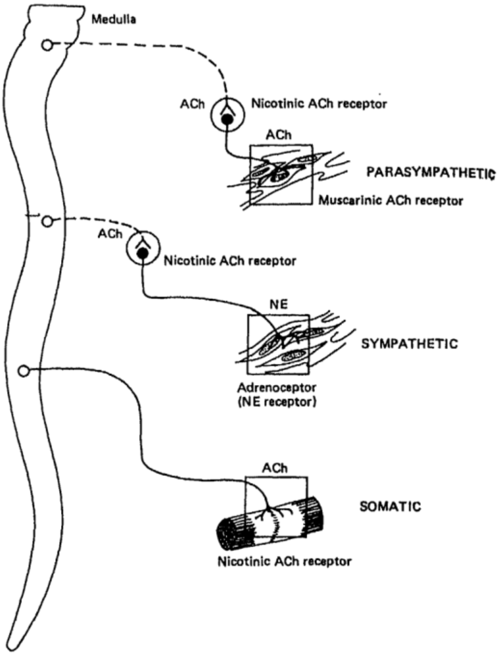
(أنظر الشكل (4-2))

معادلة تصنيع الأدرينالين، النورأدرينالن والدوبامين:

$$\text{Tyrosine} \longrightarrow \text{Dopa} \xrightarrow[\text{decaboxylase}]{\text{dopa}} \text{Dopamine} \xrightarrow[\text{B}-\text{hydroxylase}]{\text{Dopamine}}$$

$$\text{Noradrenaline} \xrightarrow[\text{transferase}]{\text{N}-\text{methyl}} \text{Adrenaline}$$

عند إفراز الأدرينالين إما أن يتحطم بواسطة أنزيم (MAO) Mono Amino Oxidase أو أن يعود لنهايات الخلايا العصبية.



الشكل (2-4)

يوضح الشكل توزيع النواقل والمستقبلات في الجهاز العصبي الذاتي.

المستقبلات Receptors:

لقد تبين أن الادرينالين والاستيل كولين يحدثان تأثيرهما المميز على الأعضاء عن طريق تفاعلهما مع مستقبلات خاصة في الخلية.

ويمكن تقسيم المستقبلات إلى:

1- **مستقبلات كولينرجية** Cholinergic Receptors:

وهي المستقبلات التي تستقبل الاستيل كولين. وهي نوعان:

أ- مسكرينية . Muscarinic Receptors.

ب- نيكوتينية. Nicotinic Receptors.

2- **مستقبلات أدرينرجية** Adrenergic receptors:

وهي المستقبلات التي تستقبل الأدرينالين:

أ- مستقبلات ألفا . α - Receptors

ب- مستقبلات بيتا. β - Receptors

جدول (4-1)

ويوضح الجدول التالي أنواع وتوزيع المستقبلات

أنواع المستقبلات	مكان تواجدها	تاثيراتها
مستقبلات كولينيرجية		
1. نيكوتينية Nicotinic	- توجد فى منطقة العقد فى الحبل العصبى الودي ونظير الودي - نهايات الأعصاب المغذية للعضلات الارادية	- تنبيه الجهاز العصبى الودي ونظير الودي. - انقباض العضلات الارادية.

أنواع المستقبلات	مكان تواجدها	تاثيراتها
2. مسكرنية Muscarinic	نهاية الأعصاب نظير الودي (مابعد العقد)	تأثيرات إثارة نظيرة الودي
مستقبلات ادرينيرجية	نهايات الأعصاب الودية (مابعد العقد)	التأثيرات لإثارة الودى
1- ألفا α	الأوعية الدموية المغذية	انقباض
	الجلد وعضلات الشعر	انقباض
	عضلات كعبرية بالعين	انقباض (توسع الحدقة)
	الغدد العرقية	زيادة إفراز العرق
	غدد لعابية	زيادة إفراز
2- بيتا1 β_1	القلب	زيادة نبضات القلب زيادة قوة انقباض القلب
3- بيتا2 β_2	- القصبة الهوائية - أوعية دموية مغذية للعضلات الارادية - الرحم	استرخاء - توسع ليزيد امداد العضلات بالدم - يؤدى لارتخاء عضلة الرحم في حالة الحمل.
$\beta + \alpha$	الجهاز الهضمى والمثانة	يقلل حركة الأمعاء انقباض المثانة.

تصنيف الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي الذاتي:

1. أدوية مقلدة (Mimetic):

وهي أدوية تقلد أو تحاكي التأثيرات الناجمة عن تنبيه الودي أو نظير

الودي، إذ تشبه بتأثيرها فعل الوسيط الكيماوي المختص والمقلدات نوعان:

أ- مقلدات الودي (Sympatho mimetics).

ب- مقلدات نظير الودي (Parasympathomimetics).

2- **أدوية شالة** (Lytics):

هي أدوية تمنع ارتباط النواقل العصبية بالمستقبلات.فتتصل بالمستقبل وتشل حركته والشالات ثلاث أنواع:

أ- شالات الودي (Sympatholytics).

ب- شالات نظير الودي (para sympatholytics).

ج- شالات العقد.

أولاً: الأدوية المقلدة لنظير الودي

Para sympathomimetic Drugs

هي الأدوية التي تعطي تأثير مشابه للإثارة الناتجة عن تنبيه الأعصاب نظير الودية، وتنبيه الخلايا المستقبلة لأعصاب محيطية مولدة للكولين لذلك تدعى مولدة للكولين (Cholinergic).

تصنف الأدوية المقلدة لنظير الودي إلى مجموعتين:

1- **مقلدات الكولين المباشرة** (Cholino mimetics)

التي تؤثر مباشرة على مستقبلات نظير الودي في الأعضاء فتؤدي إلى تأثيرات مشابهة لإثارة الأعصاب نظير الودية.

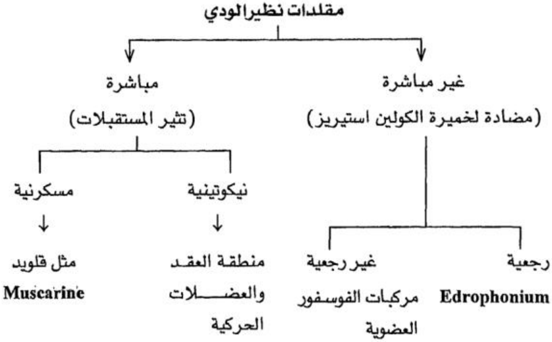
مثال: كارباكول (**Carbachol**) وبايلوكاربن (**Pilocarpine**) ويقع تأثيرها إما على جميع مستقبلات الاستيل كولين مسكرنية ونيكوتينية أو على نوع واحد من المستقبلات.

2- **مضادات خميرة الكولين استيريز** (AntiCholinesterase):

وهي غير مباشرة التأثير وتثبط مفعول تلك الخميرة وبذا تؤدي لتراكم الاستيل كولين فتزداد فعاليته وتطول مدة تأثيره وبما أن الاستيل كولين هو الناقل في منطقة العقد فإن التأثير الرئيس لهذه الأدوية يتم على الأعصاب الودية ونظيره الودية ومن هذه الأدوية **Neostigmine** نيوستيجمين ومركبات الفوسفور العضوية (organophosphorous compounds).

انظر الشكل (3-4)

شكل (3-4)



التأثيرات الفسيولوجية للاستيل كولين:

أولاً: التأثيرات المسكرينية (Muscarinic effect): التي تزول بإعطاء الاتروبين*

أ- تأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي- يثبط من عضلة القلب وانقباضه ومعدل ضرباته كما توسع الأوعية الدموية وتسبب انخفاض الضغط.

ب- المعدة والأمعاء: يزيد حركة الجهاز الهضمي وافرازاته.

ج- العين: يخفض التوتر (ضغط العين)، وتنقبض الحدقة.

د- الغدد: تزيد جميع مفرزات الجسم بما في ذلك مفرزات الجهاز التنفسي، العين، المخاط، الجهاز الهضمي، العرق.

هـ- القصبات: يقبض عضلة التنفس والقصبة الهوائية.

---

* الاتروبين- قلويد من نبات ست الحسن يرتبط بالمستقبلات المسكرينية يشلها ويمنع ارتباط الاستيل كولين بها.

و- يقبض عضلة المثانة ويرخي العاصرات.

❖ سميت هذه التأثيرات بالمسكرينية لأنها مشابهة للآثار التي تظهر بعد إعطاء قلويد المشروم Muscarine*

ثانياً: التأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effect)

هي التأثيرات الفسيولوجية التي تظهر بعد حقن قلويد النيكوتين** أو عند حقن جرعة كبيرة من الاستيل كولين بوجود الاتروبين:

أ- تأثيره على العقد العصبية (Autonomic ganglia) :

← فالاستيل كولين ينبه الجهاز العصبي الودي ونظير الودي - فهو يحث على افراز النورادرينالين من نهاية الأعصاب الودية (تأثيرات إثارة الودي).

- ويحث على افراز الاستيل كولين من نهاية الأعصاب نظير الودية (تأثيرات المسكرينية).

ب- تأثيره على العضلات الارادية:

الجرعات الكبيرة تنبه نهايات الأعصاب المغذية للعضلات الارادية وانقباض العضلات الهيكلية كما أن الكميات الكبيرة من الاستيل كولين تؤدي لشلل العضلة (التسمم بالنيكوتين).

الاستعمال السريري:

إن الاستيل كولين هو الوسيط الكيميائي لنقل السيالة العصبية عبر العقد الودية، ونظير الودية، وكذلك فهو الوسيط عبر نهايات الأعصاب نظير الودية

---

* المسركين- قلويد من فطر المشروم

** النيكوتين- قلويد من نبات التبغ.

بعد العقد ونهايات الأعصاب الجسدية الحركية، وبعض الالتحامات العصبية المركزية لذلك فهو يفتقر إلى التخصص.

غير أن تأثيره مؤقت إذ تتلفه خميرة كولين استيريز والاستيل كولين لا يعطى سريريا حيث إنه إذا أعطي بالدم يتحطم بواسطة انزيم Pseudo choline esterase وعموما يتخرب بواسطة أنزيمات الجهاز الهضمي.

لكن مقلدات الاستيل كولين وجدت استخدامات علاجية مميزة.

I: مقلدات الاستيل كولين المباشرة:

وهي أدوية تعمل على الارتباط بالمستقبلات المسكرينية أو النيكوتينية وتنبهها.

1- استرات الكولين: Esters of Choline

كارباكول Carbachol:

تأثيره: يرتبط بالمستقبلات المسكرنية والنيكوتينية، له نفس تأثيرات الاستيل كولين إلا أنه أكثر ثباتا.

استخدامه قليل لأنه ينبه العقد العصبية.

استخداماته:

1- حالات حصر البول لأنه ينبه المثانة.

2- قطرة عينية لعلاج الجلوكوما*.

بثانيكول Bethanechol:

تأثيره: يقتصر تأثيره على المستقبلات المسكرينية إذا أعطي عن طريق الفم أو تحت الجلد S.C وله تأثير انتقائي على عضلة المثانة والجهاز الهضمي:

---

* Glaucoma داء زرقاء العين، وهي حالة زيادة ضغط العين.

يستخدم: لعلاج حصر البول.

محاذير: لا يعطى IV أو Im لأنه ينبه المستقبلات المسكرينية بسرعة في جميع أنحاء الجسم.

أعراض جانبية:

1- زيادة افراز العرق والدموع.

2- احمرار الوجه ومغص بطني

3- اضطراب الرؤيا.

2- **القلويدات:** Alkaloids

أ. **بايلوكاربن Pilocarpine:**

مصدره: قلويد من نبات الجابورندي

تأثيره: مقلد مباشر للاستيل كولين على المستقبلات المسكرينية وله تأثير نيكوتيني ضعيف في العقد. لذا فهو ينبه العضلات الملساء والغدد ويسرع من دقات القلب (لأن له تأثير على العقد).

استخدامه:

1- العقار المثالي لجميع أنواع الجلوكوما.

2- في حالة جفاف الفم (يزيد من افراز اللعاب).

3- يعمل على تضيق البؤبؤ.

4- مضاد للاتروبين.

آثار جانبية:

- إسهال.

- زيادة مفرزات الجسم. تعالج بإعطاء الاتروبين.

جرعات وأشكال صيدلانية:

الفم 5-20 ملغم / يومياً.

قطرة عينية 0.5-3٪ مرة – 6 مرات يومياً.

اسم تجاري: **Isopto- carpine®**

ب. مسكرين Muscarine:

المصدر: قلويد مصدره فطري

تأثيره: له آثار تفوق الاستيل كولين وهي آثار سامة.

الاستعمال: ليس له أي استعمالات سريرية.

II : مقلدات الاستيل كولين غير مباشرة (مضادات الكولين استيريز) Anticholinesterase

هي أدوية تتحد مع خميرة الكولين استيريز (Choline esterase) وتبطل تأثيرها، وبالتالي تؤدي إلى تراكم الاستيل كولين فتزداد فعاليته ويعطي تأثير أقوى.

تأثيراتها الفسيولوجية:

أ- تؤدي لزيادة انقباض العضلات المخططة.

ب- زيادة نشاط نظير الودي.

ج- زيادة الانتقال العصبي بالعقد. Ach > NE

د- زيادة تأثير الاستيل كولين بالجهاز العصبي المركزي.

تأثيراتها الدوائية واستخداماتها:

أ- يستخدم لعلاج الجلوكوما (تقلل من ضغط العين).

ب- تستخدم لتشخيص وعلاج مرض الوهن العضلي الوخيم* Myasthenia gravis (تنبيه العضلات الارادية).

ج- لعلاج وهن القناة الهضمية والبولية (تؤدي لزيادة حركتها)

د- مبيدات حشرية (مقلدات غير مباشرة غير رجعية).

هـ- ترياق للكورار*

وتقسم إلى قسمين:

أ- مضادات الكولين استيريز الرجعية.

ب- مضادات الكولين استيريز غير الرجعية.

أولاً: المقلدات غير المباشرة الرجعية:

تتميز هذه الأدوية أن لها تأثير قصير المدى لأنها تثبط الاستيريز تثبيط مؤقت.

1. **فيسوستجمين Physostigmine:**

يدعى أيضاً **Eserine** .

مصدره: قلويد يستخلص من فول كالآبار.

تأثيره: اقدم مثبط لخميرة الكولين استيريز.

حركية الدواء: له امتصاص جيد من القناة الهضمية ويصل للجهاز العصبي المركزي.

استخدامه:

1- يستعمل لتضييق حدقة العين.

---

* مرض الوهن العضلي الوخيم يصيب العضلات الحركية تكون العضلات فيه متعبة لا تستطيع أن تتقلص، من أسبابه عجز في تصنيع الاستيل كولين أو خلل في استقلاب البوتاسيوم.

* الكورار خلاصة من نباتات اسيوية تعمل على ارتخاء العضلات الحركية حيث تمنع التوصيلات العصبية في منطقة التشابك العصبي العضلي.

2- لعلاج الجلوكوما لفترة بسيطة حيث له آثار جانبية على العين.

3- يستخدم كترياق للتسمم بالاتروبين.

الجرعة: قطرة عينية 0.25-1٪.

2. نيوستغمين **Neostigmine**:

مصدره: مركب تصنيعي

تركيبه: رباعي الأمونيوم يحمل إشارة موجبة.

تأثيره: مضاد لخميرة كولين استيريز وله تأثير مباشر على ألياف العضلات الهكيلية.

حركية الدواء: امتصاصه في الجهاز الهضمي قليل وغير منتظم ولا يستطيع أن يصل للجهاز العصبي المركزي.

استخدامه:

1- لتشخيص* وعلاج الوهن العضلي الوخيم.

2- يستخدم كترياق للتسمم بالكورار.

3- حالات شلل الأمعاء والمثانة عقب العمليات الجراحية .

الجرعة: 0.5 ملغم بالعضل.

اسم تجاري: Prostigmin®.

3. بايريدوستغمين **Pyridostigmine**:

تأثيره: مضاد لخميرة كولين استيريز، يشبه النيوستغمين لكنه أضعف منه حيث أن تأثيره يساوي نصف تأثير النيوستغمين.

حركية الدواء: يمتص من الجهاز الهضمي يتميز بطول مفعوله.

* يعطى للتشخيص جرعة 1.5 ملغم (مع 0.6 ملغ اتروبين لإلغاء التأثير المسكريني) بالعضل فإذا شفيت الأعراض خلال ساعة كان المرض هو الوهن العضلي الوخيم.

استخدامه: يستخدم بشكل أساسي لعلاج مرض الوهن العضلي الوخيم عن طريق الفم.

آثار جانبية: قليلة.

جرعة: 80 ملغم أقراص

80 ملغم أقراص طويلة المفعول Sustained release.

اسم تجاري: Mestinon®

4. **ادروفونيوم Edrophonium.**

تأثيره : مضاد لخميرة الكولين اسيتريز

استخدامه: لتشخيص وعلاج الوهن العضلي الوخيم

مضاد للكورار.

اسم تجاري: Tensilon®

جرعة: 10 ملغم / مل حقنة.

ثانياً: مضادات خميرة الكولين استيريز غير المباشرة وغير الرجعية.

تثبط هذه المجموعة أنزيمات الكولين استيريز بشكل قوي ومديد فلا تفك ارتباطها بالخميرة، ولا يمكن لهذه الخميرة أن تستأنف نشاطها إلا عند تصنيع كمية كافية جديدة وهذا يستغرق فترة طويلة.

وتشمل هذه المجموعة مركبات الفوسفور العضوية وتستخدم لغايات مثل مبيدات حشرية،أو غازات كيميائية سامة في الحروب.

تأثيراتها الفسيولوجية:

تسبب جميع مثبطات الكولين استيريز هذه حالات تسمم خطرة ومميتة، إذا لم تعالج بسرعة.

وتظهر تأثيراتها السامة المسكرينية هبوط في الضغط، بطء بالقلب، مغص غثيان، قيء، فرط الافرازات، تشنج القصبات، تعرق، وتأثيرات نيكوتينة أخرى

مثل فرط انقباض العضلات الحركية وشلل بالتنفس مميت وأعراض عصبية (ضجر، دوار، اختلاجات).

معالجة التسمم:

أ- إعطاء اتروبين بكميات كبيرة ومتعددة وهو دواء شال لنظير الودي.

ب- إعطاء الترياق وهو دواء Pralidoxime الذي يعيد تنشيط أنزيم كولين استيريز.

ج- التنفس الاصطناعي.

الأدوية:

1. **ايزوفلورفيت Isoflurophate:**

تأثيره: يدعى أيضاً DFP وهو مركب فسفوري عضوي مثبط لخميرة الكولين استيريز غير رجعي.

استخدامه: يستخدم بجرعات قليلة 0.1٪ على شكل قطرة عينية لعلاج الجلوكوما وتضييق حدقة العين ويتميز بطول المفعول عن الأدوية الأخرى.

2. **Ecothiophate:**

يستخدم لعلاج الجلوكوما.

3. **Parathion.**

مبيد حشري.

4. **Malathion.**

مبيد حشري، أقل سمية لأن استقلابه سريع.

5. **Sarin , Taban.**

غازات حروب شديدة السمية عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الجلد.

ثانياً: الأدوية الشالة لنظير الودي

(Anticholinergic Drugs) Para Sympatholytic Drugs

هي أدوية تمنع الاستجابة للمنبهات الكولينيرجية في أي من مستقبلاتها:

وهي أدوية ترتبط بالمستقبلات الكولينيرجية المسكرينية وتشل حركتها وتمنع ارتباط الاستيل كولين بها فتعمل عمل مضاد للاستيل كولين على مستقبلاته. تكون تأثيراتها الفسيولوجية مضادة لتأثيرات نظير الودي.

التأثيرات الفسيولوجية للأدوية الشالة لنظير الودي:

1- توسع البؤبؤ وازدياد ضغط العين.

2- جفاف الفم لقلة الافرازات.

3- جفاف الأغشية المخاطية.

4- توسع القصبات وارتخاء العضلات الملساء. ↑ vasc of Resp.

5- تقليل حركة المعدة والأمعاء. ونقص إفرازات الجهاز الهضمي.

6- توقف إفراز العرق.

7- تسارع دقات القلب.

الأدوية:

1. **الاتروبين Atropine ويُسمى أيضاً Hyoscyamine:**

مصدره: قلويد يستخلص من نبات البلادونا (ست الحسن) أو نبات البنج أو ينتج تخليقياً.

آلية عمله : الاتروبين شال لنظير الودي، يغلق التأثيرات المسكرينية

للاستيل كولين الداخلي والخارجي، ويكون اغلاق المستقبلات تنافسياً يعتمد على تركيز كل منهما على المستقبلات.

تأثيراته: نفس تأثيرات الأدوية الشالة لنظير الودي.

استخداماته:

1- يستعمل قبل التخدير في العمليات الجراحية لأنه يوسع القصبة الهوائية ويقلل من مفرزات اللعاب، والأنف والبلعوم المصاحبة للتخدير.

2- لتوسيع حدقة العين، لفحص قعر العين.

3- لعلاج المغص الكلوي والمعوي لأنه يرخي العضلات الملساء. كان يستخدم قديما لعلاج القرحة.

4- يستخدم لعلاج داء باركنسون* Parkinson disease لأنه يثبط بعض المراكز الحركية في الجهاز العصبي المركزي حيث إنه يخفف الارتعاش والتصلب. ❖يفضل بنزهكسول وبنزتروبين لهذا الغرض. (**Benztropine, Benzhexol**)

5- يستخدم كترياق للتسمم بالمركبات الفسفورية العضوية لأنه مضاد لتأثيرها.

6- له تأثير مثبط للعصب التائه (Vagus) مما يؤدي لزيادة ضربات القلب وارتفاع الضغط، لذلك ممكن أن يستخدم في التخدير لتلافي تنبيه هذا العصب مما يؤدي لتوقف القلب.

حركية الدواء: يمتص بشكل جيد من الجهاز الهضمي أو بالوريد.

الجرعة: 0.25-2ملغم بالفم أو الزرق العضلي أو الوريدي أو على شكل قطرة عينية.

---

* مرض عصبي يتميز بتصلب العضلات، ارتعاش ، ضعف العضلات وعدم قدرة على التحكم بالعضلات الارادية.

آثار جانبية:

1- جفاف الفم والبلعوم والحنجرة.

2- تشوش الرؤيا والخوف من الضوء (لتوسع البؤبؤ).

3- تسارع نبضات القلب.

4- صعوبة التبول والإمساك.

5- احمرار الجلد وجفافه (يمنع التعرق) وتزيد حرارة الجسم.

مضادات الاستطباب:

1- الجلوكوما (يزيد ضغط العين).

2- التهاب البروستات** (يؤدي لحصر البول).

3- قصور القلب.

4- الحمل والرضاعة لأنه يعبر المشيمة ويطرح بالحليب.

2. هيوسين Hyoscine

ويسمى أيضاً سكوبلامين **Scopolamine**

مصدره: قلويد يستخرج من نبات البنج أو الداتورة.

تأثيراته: شال لنظير الودي مثل مفعول الاتروبين. إلا أن مفعوله أقصر وأضعف.

❖ له تأثير مهدئ للجهاز العصبي المركزي.

استخدامه:

1- للوقاية من دوار السفر (مثبط للجهاز العصبي).

** يتميز التهاب البروستات بتضخم غدة البروستات وكثرة التبول.

2- يستخدم مضاد للمغص المعوي والكلوي والمراري.

3- لآلام الحيض.

4- يقلل الافرازات قبل العمليات.

5- في معالجة القرحة.

الجرعة: الفم 10-20 ملغ. IV

3- 5 مرات باليوم Im.

آثار جانبية: نفس تأثيرات الاتروبين.

اسم تجاري: Buscopan®.

3. **هوماتروبين Homatropine**

مصدره: أحد مشتقات الاتروبين التصنيعية.

تأثيره: شال لنظير الودي.

استخدامه:

1- مضاد للمغص المعدي والمعوي ولتخفيف حموضة المعدة.

2- موسع للبؤبؤ (مفعوله أقصر من الاتروبين).

جرعات: بالفم 2.5-5 ملغم

قطرة عينية.

اسم تجاري: Allospasmin®.

4. **بنزهسكول Benzhexol**

من مشتقات الاتروبين

يستخدم بشكل رئيس لعلاج داء باركنسون.

5. بنزتروبين **Benztropine**

مثل سابقه.

6. بروبانثلين **Propantheline**

تأثيره : شال لنظير الودي

استخدامه:

1- المغص والتهابات الجهاز الهضمي.

2- القرحة.

اسم تجاري: Pro- Banthine®

ثالثاً: الأدوية المقلدة للودي

Sympathomimetic drugs

الأدوية المقلدة للودي أو مولدة الادرينالين (Adrenergic) وهي أدوية تسبب نفس التأثيرات الناجمة عن تنبيه الأعصاب الودية بعد العقد.

آلية التأثير: تؤدي هذه الأدوية عملها عن طريق الارتباط بالمستقبلات الادرينيرجية وتنشيطها.

هناك نوعان من المستقبلات هما:

ألفا وبيتا. (β ، α)

1- مستقبلات ألفا الادرينيرجية :

توجد بشكل أساسي في العضلات الملساء، في الأوعية الدموية المحيطية وفي الجلد والأغشية المخاطية، عضلات كعبرية بالعين، آثارة مستقبلات ألفا مهيجة (زيادة الحركة) حيث تؤدي لانقباض وتضيق الأوعية الدموية وبؤبؤ العين (تغلق مستقبلات ألفا بمركبات Ergot).

2- مستقبلات بيتا الادرينيرجية:

- مستقبلات بيتا$_1$ β_1 : توجد بشكل سائد بالقلب ويؤدي تنبيهما إلى تنبيه القلب وزيادة قوة انقباضه وعدد ضربات القلب.
- مستقبلات بيتا$_2$ β_2: توجد بشكل سائد في القصبة الهوائية، الأوعية الدموية المغذية للعضلات الإرادية، الرحم.

إثارة مستقبلات β_2: مثبطة (إنقاص الحركة). حيث تؤدي لانبساط العضلات الملساء، توسع القصبة، الأوعية الدموية.

3- توجد مستقبلات ألفا وبيتا في الجهاز الهضمي تؤدي لارتخاء عضلات الجهاز الهضمي.

التأثيرات الفسيولوجية:

هي نفس تأثيرات إثارة الودي (ارجع للجدول 4-1)

تصنيف الأدوية المقلدة للودي حسب آلية العمل:

1- مقلدات الودي مباشرة التأثير.

ترتبط هذه الأدوية بمستقبلات α ، β أو كلاهما وتثير هذه المستقبلات مثل الأدرينالين، الايزوبرينالين. (**Isoprenaline ،Adrenaline**).

2- مقلدات الودي غير المباشرة التأثير.

تؤدي إلى زيادة تحرر الادرينالين من نهايات الأعصاب الودي مثل الافدرين والامفيتامين. (**Amphetamine ،ephedrine**).

3- مانعات الاسترجاع Reupatake inhibitor:

هي عقاقير تمنع رجوع الادرينالين والنور أدرينالين لداخل الصعب فيتراكم خارج العصب ويطول مدة تأثيره مثل الكوكائين والاميبر امين. (**Imipramine ،Cocaine**).

الاستخدامات السريرية لمقلدات الودي:

1- الأدوية الموسعة للقصبات تستخدم في علاج الربو مثل (**Sulbutamol**).

2- الأدوية التي تستخدم في حالات الحصار القلبي مثل (**Adrenaline**).

3- أدوية تستخدم لعلاج الاحتقان بالانف مثل (**Phenylephrine**).

4- أدوية تستخدم في معالجة هبوط الضغط مثل (**Noradrenaline**).

الأدوية:

1. الادرينالين Adrenaline

ويسمى أيضاً **Epinephrine**

مصدره: من الكاتيكولامين، طبيعي يفرز من الجسم من نهايات الأعصاب الودية أو من لب الكظر.

آلية عمله: منبه لمستقبلات α ، β الادرينرجية.

تأثيراته:

1- انقباض الأوعية الدموية والشعيرات بالجلد والجهاز المخاطي ماعدا التاجية.

2- زيادة معدل ضربات القلب وقوة انقباضه.

3- يثبط حركة المعدة والأمعاء والمثانة.

4- يوسع حدقة العين.

5- يزيد من الضغط.

6- يحل الجلايكوجين فيزيد نسبة السكر بالدم كما أنه يقلل افراز الأنسولين.

7- موسع ومرخي لعضلات القصبة الهوائية، منبه لعملية التنفس.

8- ينبه عضلة الرحم عند النساء غير الحوامل، أما في أشهر الحمل الأخيرة يسبب استرخاء الرحم.

حركية الدواء: ليس له أي تأثير إذا أعطي عن طريق الفم لأنه يتحطم بأحماض المعدة ويتأكسد بالجسم بواسطة خميرة MAO

الاستخدامات السريرية:

1- يضيق الشرايين والأوعية الدموية في الجلد والأغشية المخاطية لذلك يستخدم كموقف للنزيف.

2- يفيد في علاج الزكام والاحتقان وحمى القش والتهابات الأنف التحسسية على شكل رذاذ أو قطرة أنفية (يفضل عنه الافدرين).

3- يستخدم لعلاج الصدمة التحسسية حيث إنه يرفع الضغط على شكل حقنة وريدية مثل تحسس البنسلين. Anaphylactic shock

4- يستخدم مع أدوية التخدير الموضعي حيث إنه يقبض الأوعية الدموية الشعيرية ويطيل من مدة التخدير ويقي من النزيف.

5- لعلاج الربو القصبي في حالات الربو الحاد.

6- انعاش للقلب في حالات السكتة القلبية وهبوط القلب الحاد.

آثار جانبية:

1- خفقان القلب وعدم انتظام دقات القلب.

2- ارتفاع سكر الدم.

3- صداع، غثيان، اقياء، برودة الاطراف (بسبب انقباض الأوعية).

4- ألم الذبحة القلبية عند مرضى القلب.

مضادات استطباب:

1- المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم.

2- مرضى القلب.

3- فرط نشاط الغدة الدرقية.

أشكال صيدلانية:

يعطى الادرينالين حقناً جلدية أو عضلية ، أو بالتسريب الوريدي البطيء.

2. النورأدرينالين Noradrenaline وتسمى أيضاً Norepinephrine

مصدره: طبيعي من الكاتيكولامين من الجهاز الودي ولب الكظر.

آلية عمله: منبه لمستقبلات α الادرينيريجية وبشكل أقل مستقبلات β.

تأثيراته:

1- يقبض الأوعية الدموية المحيطة ويرفع الضغط وهو يرفع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي فهو أكثر قوة من الادرينالين (الادرينالين يقلل من

الضغط الانبساطي حيث يوسع الأوعية الدموية المغذية للعضلات الهيكلية) لذلك أكثر استخداماً عند الصدمات.

2- يوسع البؤبؤ.

3- يثبط حركة المعدة والأمعاء والمثانة.

4- موسع للقصبة (أقل من الادرينالين).

الاستخدامات السريرية:

1- رافع للضغط في حالات الصدمة وريدياً (اهم استخدام).

2- مع أدوية التخدير الموضعي ليطيل مفعولها.

3- في حالات قصور القلب.

الآثار الجانبية:

1- قلق، صداع، خفقان.

2- ارتفاع الضغط والتعرق.

أشكال صيدلانية: جرعة 2-20 ميكروغرام بالتسريب الوريدي.

3. ميتارامينول Metaraminol

مصدره: مستحضر تركيبي

تأثيره: مقلد للودي، يشبه النورأدرينالين.

استخدامه: لرفع ضغط الدم في الصدمة Im أو IV.

اسم تجاري: Aramine®.

4. الدوبامين Dopamine

مصدره: طبيعي من الكاتيكولامين. وهو ناقل عصبي في المراكز الحركية في الدماغ ومن المواد الأولية التصنيع للادرينالين في نهايات الأعصاب الودية.

تأثيره: منبه ضعيف لمستقبلات α و β.

ينقص تركيزه في داء باركنسون، لكن إذا أعطي في هذه الحالة لا يستطيع اختراق الحاجز الدماغي ليصل للدماغ.

تأثيراته الفسيولوجية:

1- منبه لمستقبلات β فيزيد من قوة نبضات القلب والناتج القلبي.

2- يوسع الأوعية الدموية الواصلة للكلى (لتأثيره على مستقبلات β_1)

3- يرفع الضغط

استخدامه:

1- يستخدم في حالات الصدمة.

آثار جانبية:

1- عدم انتظام دقات القلب (لكن أقل من باقي الكاتيكولامين).

2- غثيان، قيء، فقدان شهية.

الأدوية المقلدة للودي:

تتميز الأدوية المقلدة للودي القادمة بصفات مميزة.إما من ناحية حركية (إعطاؤها عن طريق الفم، وصولها للدماغ) أو من ناحية تأثيرها الانتقائي لمستقبلات معينة.

1. الافردين* Ephedrine:

مصدره: قلويد من نبتة الافدرا (العادر)

آلية عمله: يثير مستقبلات α وβ.

كما أنه يؤدي لزيادة تحرير الادرينالين من النهايات العصبية الودية (تأثير غير مباشر).

---

* كان يستخدم لغايات فقدان الوزن تحت اسم Mahuang لكنه سحب من الأسواق لأنه يؤدي لارتفاع ضغط الدم وزيادة ضربات القلب.

حركية الدواء: يمتص من الجهاز الهضمي، لا يتحطم بواسطة MAO لذلك فهو طويل المفعول ، يصل للدماغ.

تأثيراته الفسيولوجية واستخداماته:

1- يقبض الأوعية الدموية فيؤدي لارتفاع ضغط الدم (طويل المفعول).

2- زيادة ضربات القلب والناتج القلبي.

3- يوسع القصبة الهوائية بقوة اقل من الادرينالين وتأثيره على هذه العضلة أطول مفعولا، يستخدم لعلاج الربو.

4- توسع حدقة العين.

5- يزيل الاحتقان وآثار الزكام وخاصة الـ Pseudoephedrine.

6- ينبه الجملة العصبية المركزية، فيحدث أرق واختلاج كما أنه ينبه مركز التنفس.

آثار جانبية:

صداع، غثيان، قيء، ارتفاع الضغط، خفقان، قلق.

أشكال صيدلانية: يؤخذ عن طريق الفم أو الحقن، ويوجد على شكل قطرة أنفية أو رذاذ.

2. الامفيتامين Amphetamine

تأثيراته: دواء مقلد للودي يشبه الأفدرين.

يتميز بتأثيره القوي المنبه للجهاز العصبي المركزي فهو منشط نفسي يؤدي لتخفيف الارهاق، زوال الشعور بالتعب والنعاس، زيادة القدرة العقلية، الشعور بالسعادة والراحة والنشوة.

آلية عمله: يعمل مثل الافدرين بطريقة غير مباشرة يساعد على تحرر الكاتيكولامين.

استخدامه:

أ- للسهر في الامتحانات وقيادة السيارات لمسافات طويلة.

ب- ساد للشهية يستخدم في بعض حالات السمنة.

ج- يستخدم في حالات السلس البولي عند الأطفال.

د- يستخدم لتنبيه التنفس.

أعراض جانبية:

1- ارتفاع ضغط الدم، وآلام الذبحة (بجرعات عالية).

2- جفاف الفم، فقدان الشهية.

3- الأرق والاهتياج.

4- يسبب الاعتماد والادمان إذا استخدم بشكل طويل.

5- اضطرابات نفسية، انحراف الشخصية، ميل للانتحار .

حركية الدواء: يمتص عن طريق الفم، يصل للدماغ.

3. تيرامين Tyramine

مصدره: ناتج من حمص أميني Tyrosine، يوجد في الأطعمة المخمرة مثل الأجبان، البيرة، النبيذ، الموز.

آلية عمله: يساعد على تصنيع النورأدرينالين (تأثير غير مباشر).

يستقلب بواسطة خميرة MAO

تأثيراته الفسيولوجية: يؤدي لارتفاع ضغط الدم، وممكن أن يسبب نزيف دماغي بسبب زيادة ارتفاع الضغط.

ملاحظة: يمكن تلافي آثاره الجانبية بإعطاء Reserpine*.

---

* من الأدوية الخافضة للضغط، مثبط للودي.

4. الفينل افرين **Phenylephrine**

تأثيره: دواء مقلد للودي، ينبه مستقبلات ألفا وهو مقبض وعائي طويل المدى

استخداماته:

1- يرفع الضغط (يعطى بالحقن).

2- يستخدم موضعياً كمضاد للاحتقان بالأغشية المخاطية. (قطرة أنفية).

3- موسع للبؤبؤ (قطرة عينية).

4- موسع للقصبات في الربو (عن طريق الفم).

(ليس له تاثير على القلب).

5. النافازولين **Naphazoline**:

دواء مقلد للدوي

يستخدم قطرة أنفية لإزالة احتقان الأنف والجيوب

قطرة عينية لإزالة احتقان الملتحمة.

اسم تجاري: Antistin Privine®

6. ايزوبرينالين Isoprenaline

ويسمى أيضاً Isoproterenole

تأثيره: دواء مقلد للودي، مباشر ينبه لمستقبلات β دون أن يكون له تأثير على مستقبلات α.

تأثيراته الفسيولوجية:

1- تأثيره قليل على الضغط حيث إنه يسبب انخفاض الضغط الانبساطي لأنه يوسع الأوعية الدموية بالعضلات الإرادية.

2- يؤثر على القلب، يزيد قوة ومعدل ضربات القلب (β_1).

3- موسع للقصبات الهوائية، يستخدم لعلاج الربو على شكل رذاذ.

آثاره الجانبية:

1- خفقان وتسارع في ضربات القلب.

2- انخفاض الضغط.

طرق إعطاء الدواء: عن طريق الفم، أو استنشاقي، اقراص تحت اللسان.

اسم تجاري: Isuprel®.

7. البيوتيرول **Albuterol**

ويسمى أيضاً * Salbutamol

تأثيره: ينبه مستقبلات β_2 انتقائياً.

يؤثر في توسيع القصبات الهوائية، تأثيره قليل على القلب.

يستخدم في معالجة الربو.

جرعات وأشكال صيدلانية: بالفم 2-4 ملغم

بالزرق

استنشاقي (Aerosole)

اسم تجاري: Ventolin®

مقلدات الودي، مانعات الاسترجاع:

هي أدوية تمنع رجوع الأدرينالين والنورأدرينالين إلى داخل العصب، مما يؤدي إلى تراكم الادرينالين خارج العصب وبالتالي إطالة مدة تاثيره.

1. كوكايين **Cocaine**

مصدره: قلويد من أوراق شجرة الكوكا. ويشبه الأتروبين في تركيبه الكيميائي (Tropane Alkaloid).

---

* من الأدوية الخافضة للضغط، مثبط للودي.

تأثيره: له تأثير مخدر موضعي.

وتأثير مقلد للودي.

راجعه مع أدوية التخدير الموضعي.

2. اميبرامين Imipramine

هو من الأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة.

له تأثير مقلد للودي.

يستعمل لمعالجة السلس البولي.

راجعه من الأدوية المضادة للاكتئاب.

الاسم التجاري: Tofranil®

رابعاً: الأدوية الشالة للودي

Sympatholytic Drugs

شالات الودي (Adrenergic blocking)

أدوية تبدي تاثيراً معاكساً لنشاط الجملة الودية.

وهي نوعان:

1- الأدوية المثبطة (الشالة) للمستقبلات الادرينيرجية وهي تمنع تأثير الوسيط الناقل ومقلداته على مستقبلات ألفا أو بيتا الودية تنافسياً وتبطل الاستجابة لتنبيه الأعصاب الودية.

أ- مثبطات ألفا الادرينيرجية α - adrenergic blocking - مثل قلويدات الأرغوت وتولازولين (ergot alkaloids and Tolazolin).

ب- مثبطات بيتا الادرينرجية β - adrenergic blocking - مثل بروبرانولول (Propranolol).

2- الأدوية المثبطة للأعصاب الودية.

وهي تعمل على نهايات الأعصاب الودية فتمنع تصنيع أو خزن أو إطلاق النواقل العصبية (الأدرينالين). وبالتالي تمنع تنبيه الأعصاب الودية.

التأثيرات الدوائية لشالات الودي:

1- توسيع الأوعية الدموية. تقلل الضغط.

2- تضيق حدقة العين.

3- زيادة نشاط الجهاز الهضمي.

4- تقليل من ضربات القلب.

5- تضيق القصبة، صعوبة في التنفس.

أولاً: مثبطات مستقبلات الفا Alpha- blockers:

هي أدوية تمنع ارتباط الادرينالين (داخلي وخارجي) بمستقبلات الفا الادرينيرجية تنافسيا، فتشل هذه المستقبلات وتثبط من تنبيهها.

التأثيرات الفسيولوجية واستخدامات مثبطات ألفا:

1- تعمل هذه الأدوية على توسيع الأوعية الدموية، فتعالج ضيق الأوعية الدموية.

2- تعالج حالات ارتفاع ضغط الدم.

3- علاج تضخم البروستات (Prostatic hypertrophy).

الأدوية:

1. **مركبات الايرغوت Ergot:**

وتسمى قلويدات مهماز الشيلم أو قلويدات الارغوت.

مصدرها: فطر طفيلي يدعى فطر مهماز الشيلم.

يحوي على عدد من القلويدات إلا أن اثنين منها قيد الاستعمال الايرغوتامين، والارغومترين.

تأثيراتها:

1- إن لمركبات الارغوت تأثير شال للودي على مستقبلات α. فيقبض الأوعية ويرفع الضغط.

2- يعمل على تقلص عضلات الرحم. حيث يؤدي لانقباض عضلة الرحم والأوعية المغذية للرحم.

استخداماتها السريرية:

أولاً: Ergometrine

1- يستخدم لتسريع الولادة حيث يطيل تقلصات الرحم في المراحل الأخيرة من المخاض.

ملاحظة: لا يجوز استخدام الايرغوت وقلويداته لتعجيل الولادة قبل أوانها إذ قد يفضي لاختناق الجنين وتمزق الرحم.

2- توقف نزيف ما بعد الولادة بعد التأكد من نزول المشيمة وتفريغ الرحم.

يستخدم دواء Ergometrine لهذين الغرضين.

الجرعة: 0.2 ملغم Im أو IV

كما أن تأثيره أقوى من Oxytocin (الهرمون المعجل للولادة) ليس له تاثير شال للولادة.

اسم تجاري: Syntometrine® وهو مزيج من (Oxytocin +Ergometrine)

ثانياً: يستخدم ergotamine لعلاج الشقيقة (الصداع النصفي)*

حيث إن له تأثير قابض للأوعية الدموية الدماغية. أثناء النوبة فقط وليس للوقاية.

اسم تجاري: Cafergot®

الجرعة: Caffaine 100 mg + ergotamine 1mg

أشكال صيدلانية: حبة تحت اللسان وممكن Im , Iv

التأثيرات الجانبية:

تنشأ التأثيرات الجانبية عند إعطائه بجرعات عالية ولفترات طويلة.

1- اضطراب الدورة الدموية، انخفاض ضغط الدم الموضعي.

2- برودة الجلد نمنمة وغرغرينا بالأطراف (لا يسبب ذلك الارغومترين).

3- اضطرابات عصبية.

4- صداع، غثيان، قيء، إسهال (تقلل من حركة الجهاز الهضمي).

---

* الصداع النصفي (Migraine) وهو نوع شديد من الصداع الدوري ويكون مصحوب بغثيان وقيء ويتميز فسيولوجياً بتوسع الأوعية الدموية في الدماغ.

5- تضيق حدقة العين.

2. **الفنتولامين Phentolamine**

تأثيره: مثبط لمستقبلات ألفا.

حركية الدواء: يعطى بالزرق العضلي والوريدي.

قليل الامتصاص عن طريق الفم

يطرح عن طريق البول.

استخدامه:

1- تشخيص سرطان غدة الكظر* لأنه يمنع تأثيره الادرينالين والنورأدرينالين.

2- يستخدم للسيطرة على ارتفاع ضغط الدم الناتج عن ورم لب الغدة الكظرية.

3- لعلاج داء رينود (Raynaud's disease)*.

آثار جانبية:

1- خفقان القلب.

2- انخفاض ضغط الدم الوضعي.

3- اضطرابات معدية معوية (غثيان، قيء، اسهال).

4- احتقان الانف

اسم تجاري: Regitine® بالحقن.

3. **تولازدسين Tolazocine**

شبيه Phentolamine

افضل امتصاصاً في الجهاز الهضمي.

---

* Pheochromocytoma ورم في لب الغدة الكظرية يؤدي إلى زيادة إفراز الادرينالين والنور أدرينالين.

* Raynaud's disease من أمراض الأوعية الدموية المحيطية تكون الأوعية الدموية متشنجة.

استخدامه: أمراض الأوعية الدموية المحيطية Raynaud's disease

اسم تجاري: Priscoline®

4. **برازوسين Prazocin**

آلية عمله:

1- شال لمستقبلات ألفا.

2- موسع للأوعية الدموية بطريقة مباشرة.

تأثيراته: موسع للأوعية الدموية، خافض للضغط.

استخدامه: يستخدم لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم، وتضخم البروستات.

الجرعة: 1-3 ملغم/ يومياً عن طريق الفم.

أعراض جانبية:

1- خفقان في القلب لكن تأثيره أقل من Phentolamine (reflux effect)

2- الاحتفاظ بسوائل الجسم.

اسم تجاري: Minipress

5. **فينوكسي بنزامين Phenoxy benzamine**

آلية عمله:

1- يغلق مستقبلات α بروابط تساهمية غير رجعية لذلك يستمر مفعوله لفترات طويلة.

2- يغلق مستقبلات الهيستامين والسيراتونين.

تأثيراته:

1- توسيع الأوعية الدموية وانخفاض الضغط.

2- يزيد من ناتج القلب (انعكاسياً نتيجة لانخفاض الضغط). ولا يملك أي تأثير مباشر على القلب.

3- تضيق حدقة العين.

4- تأثير على الجهاز العصبي المركزي.

حركية الدواء: يمتص من الجهاز الهضمي.

استخدامه: لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم. وتضخم البروستات.

آثار جانبية:

1- انخفاض ضغط الدم الوضعي.

2- خفقان القلب (Reflex tachy cardia).

3- يقلل قوة قذف الحيوانات المنوية.

4- تأثيرات ناجمة عن دخوله للجهاز العصبي. تعب وإعياء ، نعاس، غثيان.

5- جفاف الفم والحلق.

اسم تجاري: Dibenylline®

6. اليوهمبين Yohimbine

مصدره: من قلويدات الروالفيا.

تأثيره: شال لمستقبلات α لفترة محدودة.

- يؤثر على الجهاز العصبي المركزي

- له تأثير إيجابي في حالات الضعف الجنسي عند الرجال ولا يفضل استخدامه.

ثانياً: مثبطات مستقبلات بيتا β- Blockers:

هي أدوية ترتبط بمستقبلات بيتا تنافسياً، تشل حركتها وتمنع تنبيهها وتمنع مقلدات الودي من الارتباط بالمستقبلات.

تأثيراتها الفسيولوجية واستخداماتها:

1- تأثيراتها على مستقبلات β_1 بالقلب، تقلل من معدل ضربات القلب، تقلل الناتج القلبي، تقلل حاجة القلب للأكسجين وتستخدم في الحالات التالية:

1- الذبحة الصدرية.

2- عدم انتظام دقات القلب (لأنها تقلل توصيل النبضة)

3- ارتفاع ضغط الدم حيث أن الأدوية توسع من الأوعية الدموية، وتقلل من نبضات القلب.

ملاحظة: هذه المجموعة لا تؤثر على القلب السليم. ولكن تأثيراتها واضحة في وجود نشاط زائد للودي.

2- تاثيراتها على مستقبلات β_2 في القصبة الهوائية.

انقباض العضلات الملساء في القصبة ، صعوبة التنفس خاصة عند الأشخاص الذين يعانون من الربو.

*** تؤثر بعض هذه الأدوية لتشل مستقبلات β_1 و β_2.**

مثل Nadolol و Propranolol

الأدوية:

1. **بروبرانولول Propranolol**

أول هذه المجموعة اكتشافاً

تأثيره: يشل مستقبلات β

---

* الذبحة القلبية يكون فيها نقص امداد الأكسجين لعضلة القلب, β- blocker تقلل حاجة القلب للأكسجين فتحسن من أداء القلب.

فيؤثر على القلب، يقلل الإجهاد، يقلل الناتج القلبي، قوة انقباض عضلة القلب، يقلل من متطلبات عضلة القلب للأكسجين ويقلل الضغط كما أنه يقلل من توصيل النبضة.

استخدامه:

1- ارتفاع ضغط الدم.

2- الذبحة الصدرية.

3- اضطراب نظم القلب.

4- مهدئ نفسي بجرعة 10 ملغم.

5- يستعمل في معالجة الصداع النصفي.

حركية الدواء: يمتص بكفاءة من الجهاز الهضمي.

يستقلب بالكبد استقلاب أولي (First pass effect) يصل للدماغ حيث يستطيع اختراق BBB* لأنه له ذائبية عالية بالدهون.

الجرعات: 10-40 ملغم ، 3-4 مرات يومياً.

آثار جانبية:

بسيطة مثل غثيان، قيء، اسهال.

مضادات الاستطباب:

1- هبوط القلب الاحتقاني*.

2- حالات الربو حيث يعمل على تشنج القصبات.

اسم تجاري: Inderal®.

الأدوية الأخرى:

2. تايمولول Timolol

اسم تجاري: Timoptic®

---

* Blood Brain Barrier BBB الحاجز الدماغي الدموي.

* حالة مرضية تتميز بضعف في عضلة القلب.

أشكال صيدلانية:

1- حبوب لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم.

2- قطرة عينية لعلاج ارتفاع ضغط العين.

3. اتينولول **Atenolol** (Selective β_1 Blocker)

اسم تجاري: Tenormine®

تأثيره: متخصص لمستقبلات β_1 يستخدم: لعلاج الذبحة القلبية وارتفاع ضغط الدم.

4. **لابيتولو Labetolol**

5. نادولول **Nadolol**

يؤثر على مستقبلات β_1 و β_2

نفس الاستخدامات

اسم تجاري: Corgard®

6. **ميتوبرولول Metoprolol**

يؤثر على مستقبلات β_1 و β_2 فيشلها

اسم تجاري: Lopressor® ، Esmolol®

Sotalol ، Pindalol

آثار جانبية لـ β - blocker:

1- بطء في معدل ضربات القلب، وضعف عضلة القلب يؤدي لخذلان القلب.

2- انخفاض في ضغط الدم.

3- تشنج القصبة الهوائية وصعوبة التنفس خاصة عند مرضى الربو.

4- انخفاض السكر عند مرضى السكري.

5- برودة الأطراف، عجز جنسي.

ثالثاً: الأدوية المثبطة للأعصاب الودية المولدة للأدرينالين

A drenergic Neuronal Blocking Drugs

هي أدوية تثبط من تخليق أو خزن أو إطلاق الأدرينالين من نهاية الأعصاب الودية فهي تمنع تنبيه الأعصاب الودية بمنع وصول الأدرينالين للمستقبلات.

هذه الأدوية ليس لها أي ارتباط أو تأثير مباشر على المستقبلات الأدرينيرجية.

الأدوية:

1. الريزربين Reserpine

مصدره: قلويد يستخرج من نبات الروالیفا

آلية عمله:

1- تثبط من تخزين الكاتيكولامين من النهايات الودية. فيختفي الأدرينالين.

2- تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي تؤثر على توافر النورأدرينالين في الدماغ.

تأثيراته:

1- مركزياً مهدئ (مضاد للذهان).

2- خافض لضغط الدم يؤثر على الأوعية الدموية محيطياً.

3- يؤدي لبطء ضربات القلب.

استخدامه:

1- لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم المصحوبة بزيادة ضربات القلب.

2- كعلاج نفسي مضاد للذهان (anti psychotic).

أعراض جانبية:

1- قد يؤدي لاكتئاب شديد يقود للانتحار لذلك فهو قليل الاستخدام كدواء ضغط.

2- اضطرابات عصبية، أحلام مزعجة.

مضادات الاستطباب:

1- القرحة المعوية وقرحة الاثني عشر (ينشط القرحة).

2- الحمل.

حركية الدواء: مفعوله بطيء إذا أخذ بالفم يحتاج 3-6 أيام ليظهر التأثير.

علاج متراكم بطيء الإطراح.

يستمر مفعوله 4-6 أسابيع بعد انقطاع الدواء.

الجرعة: لعلاج الضغط 0.1-0.5 ملغم/ يومياً.

الأمراض النفسية: 1-5 ملغم/ يومياً.

إعطاؤه بالحقن الوريدي والعضلي يعطي نتائج أسرع.

الاسم التجاري: Brinerdin®

2. الفا ميثيل دوبا Alphamethyl dopa:

آلية عمله:

1- يثبط من تصنيع النورأدرينالين في نهايات الأعصاب الودية حيث إنه ينافس الدوبا على خميرة Dopa- decarboxylase فيحل محله وبالتالي لا تتم صناعة النور أدرينالين

$$\text{Dopa} \xrightarrow{\text{Dopa - decaroxylase}} \text{Dopa min e} \rightarrow \text{Noradrenaline}$$

2- يؤثر مركزياً: ينبه مستقبلات α في الجهاز العصبي المركزي.

حركية الدواء: يمتص بسهولة في الفم يظهر تأثيره بعد 3- 6 ساعات يطرح من البول.

الاستخدامات:

يستعمل في معالجة ارتفاع ضغط الدم المتوسط والشديد ويعتبر الدواء الوحيد الآمن الذي يعطي في حالة ارتفاع الضغط عند الحوامل.

الجرعات: الجرعة الاستمرارية 0.5-3 غم يومياً عن طريق الفم.

أعراض جانبية:

كثيرة وتشمل:

1- الأعراض نتيجة تأثيراته في الجهاز العصبي المركزي من نعاس، أرق، صداع، أحلام مزعجة، يقلل الذكاء والتركيز، اكتئاب.

2- يزيد من إفراز الحليب عند النساء (لزيادة Prolactin).

3- اضطرابات معدية معوية، اسهال.

4- وذمة للتقليل من طرح الصوديوم والماء.

5- عجز جنسي.

6- انخفاض الضغط الانتصابي.

هذه الأعراض رجعية بتوقف الدواء.

اسم تجاري: Aldomet®

3. جوانيثدين Guanithidine

آلية عمله: يثبط من تحرير النور أدرينالين من نهايات الأعصاب الودية حيث إنه يقلل من النورادرينالين في مخازنه في النهايات الودية ويقلل من مخزونه ومنع إعادة امتصاص النورأدرينالين من قبل الأنسجة. كما أنه يحجب مستقبلات β.

حركته الدوائية: لا يستطع اختراق BBB.

استخدامه: لعلاج ارتفاع الضغط.

آثار جانبية:

1- انخفاض الضغط الوضعي.

2- اكتئاب.

3- احتقان الأنف.

4- غثيان وقيء.

مضادات الاستطباب: حالات هبوط القلب لأنه يغلق مستقبلات β.

اسم تجاري: Ismelin®

خامساً: الأدوية المثبطة للعقد العصبية

Ganglionic Blockers

مثبطات العقد أو شالاتها هي أدوية تسبب توقيف السيالة العصبية حذاء العقد، فلا تعود السيالة العصبية قادرة أن تمر عبر العقد العصبية الذاتية الودية ونظيرة الودية معاً، وهكذا فإن مثبطات العقد تزيل كل تأثير يقع على الأعضاء الذاتية الناتج عن أي تنبيه عصبي، لا تؤثر هذه الأدوية على التنبيهات التي تصب الأعصاب بعد العقد والتأثيرات التي تحدثها الأدوية ذات التاثير المباشر على المستقبلات الموسكرينية والأدرينيرجية .

آلية عملها: تمنع تأثير الاستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية (NI) في منطقة العقد العصبية.

تأثيراتها الفسيولوجية:

1- توسع في الحدقة.

2- توسع في القصبات ونقص الإفرازات.

3- توسع في الأوعية الدموية، هبوط في الضغط.

4- تقليل حركة المعدة والأمعاء وافرازاتهما.

5- التقليل من الناتج القلبي.

6- العجز الجنسي.

استخدامها:

1- تستخدم بشكل رئيسي لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم إلا أن استخدامها قليل في الوقت الحاضر، لتفوق الأدوية الحديثة عليها، ولشدة محاذيرها وما يرافق استخدامها من تأثيرات جانبية.

2- لعلاج أمراض الأوعية الدموية المحيطية.

حركية الدواء:

قليلة الامتصاص تعطى عن طريق الحقن.

آثار جانبية:

1- جفاف الفم والإمساك.

2- انخفاض الضغط وتقليل الناتج القلبي.

3- حصر البول والعجز الجنسي.

الأدوية:

1- **بنتولينوم Pentolinium**

وهو من مركبات الأمونيوم الرباعية

2- **ترايميتافان Trimetaphan**

3- **الميكاميلامين Mecamylamine**

الوحدة الخامسة

الأدوية المؤثرة

على الجهاز القلبي الوعائي

Drugs Acting on Cardiovascular System

- مدرات البول Diuretics
- خافضات الضغط Antihypertensive drugs
- أدوية الذبحة الصدرية Angina pectoris
- الأدوية المستخدمة في هبوط القلب الاحتقاني Congestive heart failur (CHF)
- مضادات اضطراب النظم القلبية Antiarrythmic drugs
- مضادات التخثر Anticoagulant drugs
- المرقئات Hemostatic agents
- خافضات الدهون Antihyper lipidaemia

الوحدة الخامسة

الأدوية المؤثرة على الجهاز القلبي الوعائي

Drugs Acting on Cardiovascular system

المدرات البولية Diuretics

هي أدوية تزيد من طرح البول، فهي تزيد من طرح الكليتين للماء والأملاح.

الاستخدامات للمدرات البولية بشكل عام:

1- في معالجة الوذمة Oedema و استسقاء البطن Ascites التي تصاحب هبوط القلب الاحتقاني وأمراض الكبد والرئة والكلى.

2- في معالجة احتباس الماء والأملاح الناتج عن بعض الأدوية.

3- لتعزز مفعول الأدوية الخافضة لضغط الدم (ولعلاج ارتفاع الضغط الخفيف).

4- معالجة التسمم ببعض الأدوية والسموم التي تطرح عن طريق ا لكلية.

5- في معالجة الجلوكوما بالعين.

الأدوية:

أولاً: مثبطات خميرة الفحم اللامائي Carbonic anhydrase Inhibitor

$$Co_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Cabonic Anhydrase}} HCo_3^- + H^+$$

يتحمض البول بإفراز شاردة الهيدروجين H^+ المتشكل في الأنابيب الكلوية من تفاعل $H_2O + Co_2$ والذي يتم تحت تأثير خميرة الفحم اللامائي (Carbonic Anhydrase) كعامل مساعد تطرح شوارد H^+ بعد Na^+ الذي يحتبس بالجسم.

مثبطات خميرة الفحم اللامائي ⇐ تمنع هذه الأدوية خميرة الفحم هذا التفاعل الذي يؤدي لزيادة طرح الصوديوم وبالتالي الماء.

أصبح استعمال مثبطات خميرة الفحم كمدرات نادراً لأن مفعولها ينقص مع الاستعمال المستمر.

استخداماتها:

1- لعلاج الجلوكوما Glaucoma

لأنها تقلل من احتباس الماء في العين وبالتالي تخفض ضغط العين تستعمل عن طريق الفم.

الأدوية:

استيازولاميد **Acetazolamide**

مدر بولي مثبط لخميرة الفحم اللامائي

استخداماته:

1- لعلاج الجلوكوما.

2- لعلاج الصرع.

3- لعلاج دوار السفر (الحالات الشديدة قد تؤدي للوذمة، ويرتفع PH) تستخدم علاجية ووقائية.

4- قلونة الدم.

آثاره الجانبية:

1- انخفاض نسبة البوتاسيوم بالدم.

2- احمضاض الدم.

3- حصوة الكلى.

4- نعاس، خدر الأطراف، عطش، اضطرابات معدية.

ثانياً: مركبات الثيازايد Thiazide Diuretic:

أقدم مدرات البول استخداماً.

آلية عملها: تعمل على منع إعادة امتصاص الألكترولايت (صوديوم، بوتاسيوم، كلور) من الأنابيب الكلوية، لذا تزيد طرح الصوديوم وبالتالي الماء

تعمل الثيازايد على الأنابيب الملتوية البعيدة يصاحب إدرارها للبول زيادة في طرح البوتاسيوم، لذلك يجب تعويضه أثناء العلاج.

استخدامها:

تستخدم مركبات الثيازايد لعلاج:

1- ارتفاع ضغط الدم.

2- الوذمة الناتجة عن هبوط القلب الاحتقاني، الوذمة الرئوية، تسمم الحمل، الوذمة المرتبطة بالسكريات القشرية.

لمركبات الثيازايد ميزة أنها طويلة المفعـ ـ، رخيصة الثمن أقل سمية، وتؤخذ عن طريق الفم لذا تفضل عن غيرها من المدرات البولية.

آثار جانبية:

1- انخفاض نسبة البوتاسيوم بالدم Hypokalemia.

2- انخفاض نسبة الصوديوم بالدم Hyponatremia.

3- ارتفاع نسبة الجلوكوز بالدم ناتج عن خلل في إفراز الأنسولين Hyperglycemia.

4- تعب، إجهاد، دوار، إمساك، عطش، انخفاض الضغط.

5- شد عضلي.

الأدوية:

1- كلورثيازايد **Chlorthiazide**

يؤثر خلال ساعتين من إعطائه بالفم يعطي مرتين يومياً.

اسم تجاري: Diuril®

2- هيدروكلورثيازيد **Hydrochlorthiazide**

اسم تجاري: Hygroton®

ثالثاً: Loop diuretics

- تسمى أيضاً بالأحماض الكربوكسيلية (Organic acid) نسبة لتركيبها.
- أو تسمى بالمدرات البولية الفائقة القوة (High ceiling diuretic) حيث أنها قوية ومن أقوى المدرات البولية.
- تسمى loop diuretic لأنها تعمل على لوب هنلي.

آلية عملها:

تمنع إعادة امتصاص NaCl من الجزء الصاعد في انبوب هنلي، مما ينتج عنه إطراح كميات كبيرة من الأملاح تليها كميات كبيرة من الماء.

آثارها الجانبية:

1- انخفاض البوتاسيوم. (Hypokalemia)

2- انخفاض ضغط الدم.

3- دوخة، تعب وإعياء، عطش.

4- ارتفاع تركيز اليوريا بالدم.

5- تحسس واضطرابات هضمية.

6- سمية على السمع (لكنها رجعية).

استخداماتها:

1- لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

2- لعلاج الوذمة الناتجة عن هبوط القلب، الوذمة الرئوية.

3- الاستسقاء (تجمع السوائل بالبطن).

4- يمكن استخدامها في حالات الفشل الكلوي وقصور الكلية.

الأدوية:

1- **فيوروساميد Furosemide:**

⇐ سريع المفعول، قوي التأثير لذلك يفضل استخدامه في الحالات الطارئة يبدأ مفعوله بعد 30 دقيقة ويستمر 6-8 ساعات.

⇐ يحدث نقص شديد في أيونات Na^+ K^+ و Mg^{+2}.

⇐ يفضل أن يعطى معه البوتاسيوم.

اسم تجاري: Lasix®

2-**حامض ايثاكرنيك اسيد Ethacrynic acid**

استخدامه محدود لأن له آثاراً جانبيةً أكثر خاصة على السمع.

يستخدم في الحالات الطارئة بالحقن.

3- **بيوتاميد Butamide**

جرعته أقل من Furosemide، أفضل امتصاصاً وأقوى مفعولاً.

اسم تجاري: Burinex®

رابعاً: المدرات البولية الاسموزية Osmotic diuretic

المدرات الاسموزية إذا ما أعطيت بكميات كبيرة فإن تركيزها يرتفع في سوائل الجسم، تترشح في محفظة بومان لا يعاد امتصاصها من الأنابيب الكلوية، بالتالي تزيد الضغط الاسموزي داخل الأنابيب. فتسحب الماء من داخل الخلايا.

استخدامها:

1- لعلاج الوذمة.

2- التسمم بالأدوية مثل التسمم بالاسبرين.

3- تقلل الضغط داخل العين في حالات الجلوكوما.

4- لزيادة إدرار البول في حالات قصور الكلية.

آثار جانبية:

1- قيء، غثيان، دوخة، فقدان الشهية.

2- صداع.

3- تأثيرات على الجهاز الهضمي.

4- تسارع دقات القلب.

5- التحسس.

محاذير الاستخدام:

لا تعطى هذه المدرات في حالات ارتفاع الضغط أو القصور القلبي أو هبوط القلب.

الأدوية:

1- المانيتول **Mannitol**

سكر كحولي أحادي يستحصل من نبتة المن.

يعطى فقط بالتسريب الوريدي.

⇐ لا يؤثر على الالكترولايت.

إضافة للاستخدامات السابقة يستخدم لتشخيص عمل الكلية.

2- اليوريا. **Urea**

3- الجلوكوز.

4- الجليسرول **Glycerols**

خامساً: المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم

Potassium sparing diuretics

آلية عملها: تثبط هذه الهرمونات من مفعول الالدوستيرون في الأنابيب الملتوية البعيدة والأنبوب الجامع.

(الالدوستيرون مسؤول عن إعادة امتصاص 5-10٪ من الصوديوم في الأنابيب البعيدة).

⇐ تسبب هذه المدرات احتباس البوتاسيوم في الجسم وبالتالي طرح الصوديوم والماء.

⇐ ضعيفة الإدرار. غالباً لا تؤخذ لوحدها وإنما مع المدرات الأخرى مثل (Furosemide) ليعطي المزيج إدراراً بولياً قوياً مع الاحتفاظ بالبوتاسيوم.

استخدامها:

1- لعلاج الوذمة.

2- في حالات نقص البوتاسيوم الشديد بالجسم (حيث إن نقص البوتاسيوم يؤثر على القلب).

3- مع المدرات البولية الأخرى.

آثار جانبية:

1- ارتفاع نسبة البوتاسيوم بالدم.

2- بروز الثدي عند الرجال، وضعف القدرة الجنسية.

3- اضطرابات هرمونية عند الإناث.

4- دوخة، إسهال.

الأدوية:

1- سبيرانولاكتون **Spiranolactone**

استخدامه:

لعلاج الوذمة الناتجة عن ارتفاع هرمون الالدوستيرون يعطى بالفم.

اسم تجاري: Aldactone®

2- اميلورايد **Amiloride**

أقوى مفعولاً من Spiranolactone يعطى بالفم أو الحقن.

اسم تجاري: Moduretic®

وهو يشمل مزيج من الأميلورايد مع الهيدروكلوروثيازيد.

3- تراي امتيرين **Triamterene**

مثل مفعول سابقيه لكنه لا يعتمد على الألدوستيرون حيث إنه يزيد طرح الصوديوم والكلور وينقص طرح البوتاسيوم في الأنابيب الملتوية البعيدة.

⇐ من آثاره الجانبية:

1- تأثيره على الكلية:

1. فشل كلوي.
2. حصوة بالكلى. (لا يعطى لمرضى الكلى).

2- ارتفاع نسبة البوتاسيوم بالجسم

اسم تجاري: Dyatide®

سادساً: المدرات البولية الزئبقية:

هي مركبات عضوية تحتوي الزئبق وهي تثبط إعادة امتصاص الصوديوم

والكلور في الأنابيب الملتوية، كما تشجع استنزاف البوتاسيوم، لذا تطرح هذه الأملاح بالبول ويضمها الماء الأمر الذي يؤدي للإدرار.

- تعتبر المدرات الزئبقية من أقوى المدرات وأثبتها أثراً حيث إنها تحدث الإدرار خلال ساعة ويدوم لمدة 12 ساعة.
- امتصاصها قليل من القناة الهضمية لذلك تؤخذ بالحقن،

تستخدم لعلاج الوذمة.

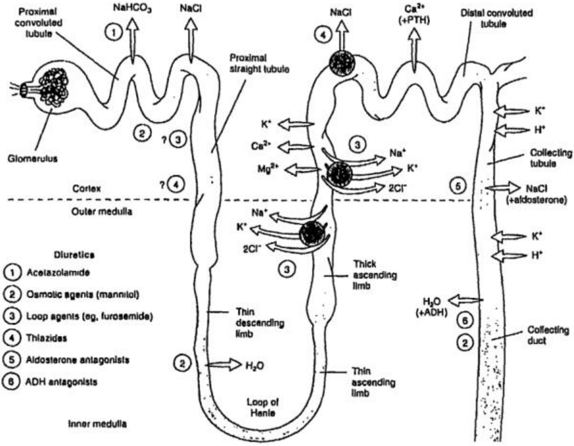
آثارها الجانبية:

اضطرابات معوية، طفح جلدي، تخريش موضعي مكان الحقن، والتحسس، التهاب الفم، التهاب القولون.

الأدوية:

مرساليل **Mersalyl**

يعطى بالعضل كل 3-4 أيام مع مراعاة عدم التورم مكان الحقن ويفضل إجراء فحص الحساسية.



Tubule transport systems and sites of action of diuretics.

رسمة توضح أماكن عمل المدرات البولية

الأدوية الخافضة للتوتر الشراييني

Antihypertensive Drugs

ارتفاع ضغط الدم: من أكثر الأمراض المنتشرة في العالم ويشكل انتشاره 24٪ من سكان الولايات المتحدة والعالم.

ضغط الدم: هو الضغط الناتج بسبب الدم على 1 ملم^2 من جدران الأوعية الدموية.

وهو نوعان:

- أساسي (Essential): حيث 90٪ من مرضى الضغط مصابون بهذا النوع، وهي حالة من ارتفاع ضغط الدم دون أن يكون هناك سبب ظاهري أو عضوي (لا يوجد آفة يعزى إليها ارتفاع الضغط) وهو يعالج بالأدوية.
- ثانوي (Secondary): يترافق مع تغييرات عضوية واضحة، نتيجة مرض معروف مثل فشل كلوي، مشاكل بالغدد أو الأوعية، وهو يشكل 10٪ من مرضى الضغط.

❖ أعراض المرض تظهر بعد سنوات من بداية المرض نفسه حيث إنه يبقى صامتاً لعدة سنوات، ولكن إذا ترك ارتفاع الضغط دون معالجة فإنه يؤدي إلى مضاعفات ومشاكل:

1- الفشل الكلوي.

2- مشاكل بالأوعية الدموية، قد تنفجر أو تتهتك.

3- تأثيرات على القلب، زيادة الجهد على القلب، تأثيرات على الجهاز الوعائي للقلب.

4- انفجار أوعية دموية في الدماغ، صدمة.

العوامل الفسيولوجية التي تحدد ضغط الدم:

1- الناتج القلبي C.O (Cardiac out put).

2- المقاومة الطرفية PR (Peripheral Resistance).

الناتج القلبي: كمية الدم التي يضخها القلب/ في الدقيقة وهو يتأثر بعدد النبضات في الدقيقة HR وكمية الدم التي يضخها القلب في كل نبضة S.V حيث CO = H R× SV.

المقاومة الطرفية: تعني مقاومة الأوعية الطرفية لضخ الدم وجريانه في الأوردة.

وهو يتأثر بانقباض وانبساط الأوعية الدموية.

وهنا تكون المعادلة الإجمالية

$$BP = CO \times PR$$

(PR , SV , HR) ارتفاع أحد هذه العوامل يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم.

وللسيطرة على ارتفاع ضغط الدم نهدف إلى تخفيض أحد هذه العوامل وبالتالي تخفيض الضغط.

ملاحظة: معظم اسباب ارتفاع ضغط الدم الأساسي هي إثارة في الجهاز العصبي الودي.

- ❖ الضغط الانقباضي (Systolic): هو الضغط الناتج عن انقباض عضلة البطين الأيمن من القلب وهو أكبر قوة ضغط على 1 ملم^2 من جدران الأوعية (أي القراءة العليا).
- ❖ الضغط الانبساطي (Diastolic): وهو أقل قوة ضغط واقعة على 1 ملم^2 من جدران الأوعية أثناء انبساط عضلة القلب (القراءة الدنيا).

- **ضغط الدم الطبيعي:**

يعتبر ضغط الدم طبيعياً إذا كان أقل من 85/130 ملم زئبق

الانقباضي 90-130 ملم زئبق

الانبساطي 60-85 ملم زئبق

- إذا زاد ضغط الدم عن 90/140 ملم زئبق هنا وجب التدخل علاجياً للسيطرة على ضغط الدم ومنع حدوث المضاعفات الجانبية على الكلية، القلب، والدماغ.

العوامل المؤثر على ضغط الدم:

1- العمر: يرتفع ضغط الدم الانقباضي مع ارتفاع العمر ويكون الشخص معرضاً أكثر للإصابة بارتفاع ضغط الدم.

2- سن اليأس: عند النساء حيث تكون النساء بعد سن اليأس أكثر عرضة للإصابة بأمراض الشرايين.

3- زيادة الوزن (السمنة): زيادة الدهون والكولسترول، تصلب الشرايين (يزيد الجهد على القلب، وتضيق الأوعية الدموية).

4- التدخين.

5- السكري.

6- عوامل وراثية (بعض العائلات معرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية) وتشكل 30٪ من مرضى الضغط.

7- الضغوطات النفسية المتكررة.

8- أمراض كلوية وقلبية.

9- أمور غذائية، زيادة في الأملاح.

تشخيص ارتفاع ضغط الدم:

عادة لتشخيص المريض أنه مصاب بارتفاع ضغط الدم لا يعتمد على أعراض معينة لأنه غالباً لا يكون مصحوباً بأعراض.

ولكن يعتمد على قراءة الضغط لعدة مرات متباعدة يكون فيها المريض في وضعية مرتاحة، وإذا كانت القراءات أعلى من (140/90) يعتبر المريض مصاب بارتفاع ضغط الدم ويتوجب العلاج.

علاج ارتفاع ضغط الدم:

أولاً: إذا كان ارتفاع ضغط الدم قليل (90/140 ملم زئبق) فيمكن الاعتماد في العلاج على:

1- التقليل من أملاح الطعام.

2- التوقف عن التدخين.

3- التوقف عن تعاطي الكحول.

4- الرياضة.

5- المدرات البولية.

ثانياً: إذا كان ضغط الدم من متوسط، إلى شديد.

أي فوق 109/160 ملم زئبق فيتوجب العلاج بالأدوية.

تصنيف الأدوية الخافضة لضغط الدم:

تصنف الأدوية حسب آلية عملها:

1- المدرات البولية.

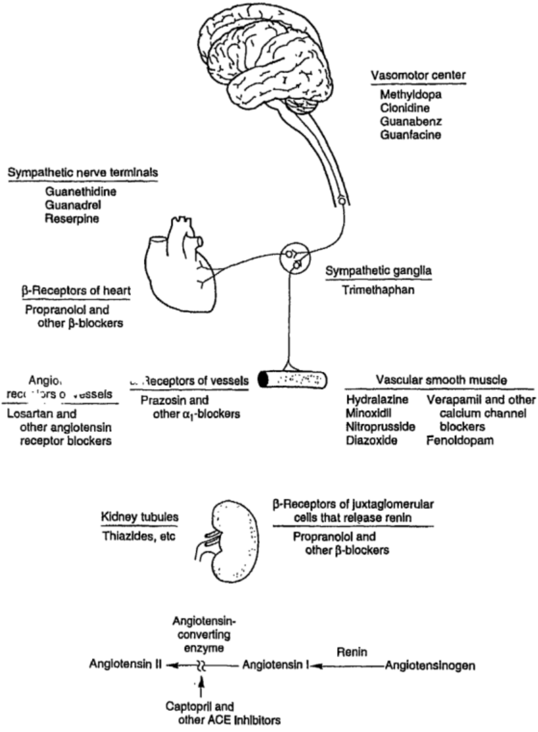
2- الأدوية الشالة للودي.

3- موسعات الأوعية الدموية: تعمل مباشرة على الأوعية الدموية وتوسعها.

4- مضادات محور الانجيوتنسين.

5- مضادات الكالسيوم.

6- الأدوية المركزية (تعمل على تخفيض ضغط الدم مركزياً).



Sites of action of the major classes of antihypertensive drugs.

رسمة توضح آلية عمل أدوية الضغط

أولاً: المدرات البولية diuretics:

معروف من أعوام عديدة أن تخفيض نسبة الأملاح في الغذاء يقلل من ضغط الدم.

المدرات البولية تقلل الصوديوم وتقلل من ضغط الدم حيث إنها تقلل من حجم الدم.

اختيار نوع المدر يعتمد على مقدار الارتفاع بضغط الدم ومن يؤخذ معه علاج آخر، حالة المريض الصحية.

1- مركبات الثيازايد Thiazides:

تستخدم لارتفاع ضغط الدم البسيط إلى المتوسط تخفض ضغط الدم عن طريق طرح الصوديوم والأملاح من الجسم حيث تعمل على منع إعادة امتصاص الصوديوم والأملاح.

الأدوية:

Hydrochlorthiazide

Chlorthiazide

2- مدرات فائقة القدرة أو Loop diuretic:

تعمل هذه المدرات على منع امتصاص الصوديوم من أنبوب هنلي، لها تأثير قوي كمدر بولي. تستخدم في الحالات الشديدة من ارتفاع ضغط الدم.

الأدوية:

Furosemide

3- المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم Potassium sparing diuretics:

تعمل على تثبيط الألدوستيرول تستعمل مع المدرات البولية الأخرى للاحتفاظ بالبوتاسيوم.

الأدوية:

Spironalactone

Amiloride

ثانياً: الأدوية المثبطة للجهاز العصبي الودي

إن إثارة الودي تؤدي لإفراز النورأدرينالين وبالتالي انقباض الأوعية الدموية وزيادة الضغط.

1. **مثبطات : مستقبلات** β (β- blocker):

ترتبط بمستقبلات β الادرينيرجية، تشلها تأثيرها على الضغط ناجم من أنها تغلق مستقبلات β_1 تخفف من ضربات القلب HR، من ناتج القلب Co وبالتالي تخفيض الضغط.

الأدوية:

Propranolol

Metoprolol

Atenolol

2. **مثبطات مستقبلات** α (α- blocker):

هي أدوية تثبط الآثار الناجمة عن تنبيه مستقبلات ألفا وتؤدي لتوسيع الأوعية الدموية وتقليل المقاومة الطرفية وخفض ضغط الدم.

الأدوية: Prazosin

2. **مثبطات الأعصاب الودية** (Sympatholytic):

الأدوية المثبطة للخلايا العصبية المولدة للأدرينالين .

الأدوية:

Reserpine

Guanithidine

α- methyl dopa

ثالثاً: الأدوية ذات التأثير المركزي Centrally Drugs:

هـي الأدوية التي تثبط السيلات العصبية الودية مركزيـاً مـن الدمـاغ في الجهاز العصبي المركزي وتقلل الضغط.

الأدوية:

1. ألفا ميثل دوبا α- methyl dopa:

خافض للضغط

آلية عمله:

- يعمل مركزياً منبه لمستقبلات ألفا الأدرينيرجية إضافة لتأثيره الطرفي.

استخدامه: يستعمل في معالجة ارتفاع ضغط الدم المتوسط والشديد.

اسم تجاري: Aldomet®

2. كلوينديين Clonidine:

يؤثر مركزيـاً مثل α- methyl dopa، يثبط نشـاط الجـهاز العصبي الـودي (يثبط مستقبلات ألفا الادرينيرجية)

تأثيراته:

- يخفض من ضغط الدم المتوسط والشديد حيث إنه:

1- يقلل ضربات القلب.

2- يقلل ناتج القلب.

3- يقلل من المقاومة الطرفية للأوعية الدموية.

ملاحظة: لا يؤدي لانخفاض الضغط الوضعي (Postural hypotension)

الحركة الدوائية:

يمتص من الفم، يعطى ثلاث مرات يومياً.

أو بالزرق الوريدي البطيء.

يصل للدماغ، $\frac{1}{2}t = 8-12$ ساعة.

يطرح عن طريق الكلية.

استخدامه:

من الأدوية القوية التأثير، يستخدم في حالات ضغط الدم المتوسط والشديد، يعطى بجرعة أولية صغيرة ثم الجرعة الاستمرارية، 0.2- 1.2 مع/ يومياً.

آثار جانبية:

1- جفاف الفم والنعاس.

2- اكتئاب، قلق.

3- إمساك، بطء القلب، زيادة الوزن.

4- الضعف، العُنّة (Impotence):

سحب الدواء: إذا سحب الدواء مرة واحدة قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط دم شديد يؤثر على الحياة لذا يسحب الدواء بالتدريج بينما يستعاض عنه بأحد أدوية الضغط الأخرى.

اسم تجاري: Catapress®.

رابعاً: موسعات الأوعية الدموية المباشرة Vasodilators

تعمل على ارتخاء العضلات الملساء بالأوعية الدموية، توسيع الأوعية الدموية، تقليل المقاومة الدموية الطرفية.

من تأثيراتها: كرد فعل انعكاسي من الجهاز العصبي الودي لتوسيع الأوعية الدموية ينتج عنها زيادة في ضربات القلب، الناتج القلبي، وخفقان لذلك من الأفضل إرفاقها مع أدوية الضغط الأخرى التي تثبط من عضلة القلب.

الأدوية:

1- هيدرالازين Hydralazin:

آلية عمله: يعمل على توسيع الشرايين (ليس الأوردة).

تأثيراتها: خافض لضغط الدم.

هذا التأثير يؤدي إلى زيادة السيالة العصبية الودية مما يسبب تسارع القلب وزيادة انتاجه.

استخدامه:

لعلاج ارتفاع ضغط الدم المتوسط والشديد وللحالات الطارئة يعطى عن طريق الفم، أو الحقن الوريدي (كاسعافيا).

آثار جانبية ومحاذير الاستعمال:

1- تعطى معه المدرات البولية، لأنه يعمل على احتباس الأملاح والماء.

2- يعطى معه β- blocker للتقليل من تأثيره على القلب (يقلل ناتج القلب ودقات القلب).

3- قد يسبب مع الاستخدام الطويل أعراضاً مشابهة لمتلازمة لوبس (SLE)* مثل حرارة، طفح جلدي، التعرق، صداع، فقدان شهية، آلام بالمفاصل. هذه الأعراض رجعية بتوقف الدواء.

---

* متلازمة لوبس أو Systemic Lupeus Erythromatios

4- رجفان، التهاب الأعصاب الطرفية، بسبب نقص فيتامين B_{12} (يعطى معه فيتامين B_{12}).

مضادات الاستطباب:

1- الفشل الكلوي.

2- أمراض القلب.

3- التحسس

اسم تجاري: Apresoline®

2- مينوكسيديل Minoxidil:

يوسع الشرايين وليس الأوردة.

آلية عمله: ارتخاء العضلات الملساء في الشرايين له تأثير مباشر وقوي جداً. مثل باقي أدوية المجموعة له تأثيرات على القلب مثل خفقان زيادة ضربات القلب، زيادة الناتج القلبي.

الحركة الدوائية:

فعال فموياً: يمتص من الجهاز الهضمي.

الجرعة 5-10 مغ/ اليوم بجرعتين.

وتستخدم جرعات أعلى تصل إلى 80 مغ لعلاج الحالات الطارئة والتي لم تستجب للأدوية الأخرى.

محاذير: مثل الهيدرالازين يعطى معه المدرات البولية لأنه يحتفظ بالماء والأملاح و β- blocker لتقليل تأثيراته على القلب.

ملاحظة: المستحضرات الخارجية على الشعر تستخدم لعلاج الصلع حيث إنها تساعد على نمو الشعر.

اسم تجاري: Rogaine®

3- نيتروبروسايد الصوديوم Sodium Nitroprusside

خافض للضغط قوي جداً، يستخدم بالحقن الوريدي، لعلاج الحالات الطارئة من ارتفاع ضغط الدم حيث إن تأثيره سريع وقوي.

آلية عمله:

يوسع عضلات الأوعية الدموية بما فيها الأوردة والشرايين.

استخدامه:

1- الحالات الطارئة من ارتفاع ضغط الدم.

2- هبوط القلب الحاد (حيث إنه يقلل من الدم العائد للقلب).

ملاحظة: لا يؤثر على القلب بزيادة الناتج القلبي حيث إنه يوسع الأوردة وبالتالي يقلل كمية الدم الواردة للقلب.

آثار جانبية:

1- أكثر الآثار الجانبية أهمية عائدة إلى تراكم السانيد بالجسم (حيث إنه يتركب من السيانيد) مع الاستخدام الطويل. ازرقاق، اضطراب دقات القلب، انخفاض الضغط.

ملاحظة: ممكن إعطاء فيتامين B12 للتقليل من تأثيرات السيانيد.

❖ شد عضلي، ضعف عام، تقلصات، نعاس ناتج عن وجود السيانيد بالدم.

اسم تجاري: Nitropress®

4- دايازوكسيد Diazoxide:

❖ من الأدوية الخافضة للضغط الفعالة.

❖ يعمل على توسيع الشرايين ويستخدم في حالات الطوارئ.

❖ يعطى بالحقن الوريدي.

❖ سريع المفعول يعمل خلال 3-5 دقائق.

❖ من مشاكله: زيادة السيالات العصبية الودية على القلب وبالتالي تسارع نبضات القلب وزيادة إنتاجه.

ملاحظة: يعطى في البداية بجرعات منخفضة لتلافي تأثيراته الخافضة لضغط الدم عن المعدل الطبيعي Hypotension

آثار جانبية:

إضافة لما سبق يؤدي إلى:

1- يثبط إفراز الأنسولين من البنكرياس وبالتالي يؤدي لزيادة السكر بالدم.

2- الاحتفاظ بالماء والأملاح ولذا يعطى معه مدر بولي.

هذه التأثيرات ليست واضحة جداً حيث إنه يستخدم لفترة طارئة قصيرة.

5) فينول دوبا Phenoldopa:

من الأدوية الحديثة، موسع للشرايين خافض لضغط الدم يستخدم بالحقن الوريدي للحالات الطارئة.

تأثيراته الانعكاسية على القلب من زيادة معدل ضخ القلب والناتج القلبي واضح.

اسم تجاري: Corlopam®

خامساً: مضادات الكالسيوم Calcium Channel Blockers

هذه مجموعة من الأدوية تستخدم لعلاج: الذبحة القلبية، اضطراب نظم القلب وضغط الدم.

آلية عملها:

تعمل على توسيع الأوعية الدموية الطرفية من خلال أنها تعمل على إغلاق ممرات الكالسيوم وبالتالي تمنع دخول الكالسيوم إلى الخلية، تمنع انقباض الخلية أي استرخاء الخلية.

وبالتالي توسيع الأوعية الدموية وانخفاض الضغط.

فسيولوجية انقباض العضلة:

في الحالة الطبيعية التروبين مسؤول عن وجود الاكتين والميوسين بعيدين عن بعضهما وبالتالي ارتخاء العضلة.

وجود الكالسيوم داخل الخلية يضعف التروبين فيضعف الروابط بين الأكتين والميوسين مما يؤدي إلى قربهما من بعض وانقباض الخلية.

خروج الكالسيوم يعيد نشاط التروبين ويبتعد الأكتين والموسين وبالتالي ارتخاء الخلية.

الحركية الدوائية، جميع هذه الأدوية تعطى عن طريق الفم وتتحطم بالكبد.

الأدوية:

1) **فيرابamil Verapamil**

- إضافة لتأثيره الموسع للأوعية الدموية حيث يمنع مرور الكالسيوم إلى الخلية (اضعف من باقي افراد المجموعة).
- فإنه يساعد على تقليل توصيلات AV node وبالتالي تقليل معدل ضربات القلب والناتج القلبي أكثر من أي دواء آخر في هذه المجموعة.

استخدامه:

1- لعلاج اضطراب نظم القلب.

2- ارتفاع ضغط الدم.

3- الذبحة القلبية.

الجرعة:

IV (75-150) مغ

(80- 160) مغ عن طريق الفم/ يومياً.

آثاره الجانبية:

1- الإمساك.

2- انخفاض ضربات القلب ، انخفاض الضغط.

تداخلات دوائية : لا يعطى Verapmil ابداً مع β- blocker .

اسم تجاري: Isoptin®.

2) **ديلتيازيم Diltiazem**

مثل الفيرابامیل، تأثيره على توسيع الأوعية الدموية أقل من باقي المجموعة وتأثيره على تقليل توصيلات القلب أكثر من باقي أدوية المجموعة.

الاستخدامات:

1- ارتفاع الضغط.

2- الذبحة القلبية.

الجرعة: 30- 80 ملغ/ بالفم/ كل 6 ساعات أو IV

آثار جانبية:

1- انخفاض الضغط.

2- تقليل معدل ضربات القلب.

3- دوخة.

اسم تجاري: Dilzem®

- مجموعة من الأدوية لها نفس التركيب Dihydropyridines.

- نيفيديبين **Nifedipine**

- من أقوى أدوية المجموعة توسيعاً للأوعية الدموية وأسرعها.

- اكثر انتقائية في توسيع الأوعية الدموية.

من الأدوية السابقة، وأقل تأثيراً على القلب.

استخدامه:

1- الذبحة.

2- ارتفاع الضغط.

3- الشقيقة.

جرعة: 20 –40 مع/ بالفم، 3 مرات باليوم.

آثار جانبية :

1- انخفاض الضغط.

2- وذمة.

3- احمرار، دوخة.

4- صداع (ناتج عن توسيع الأوعية الدموية بالدماغ).

ملاحظة: النفيديبين من الأدوية قصيرة المفعول قد يكون له تأثيرات جانبية على القلب، فيحدث ردة فعل بزيادة دقات القلب، ثم الصدمة، لذلك لا يجب استخدام المستحضرات السريعة المفعول ولا يفضل في حالات الطوارئ.

اسم تجاري: Adalat®

4- **اسراديبين Isradepine:**

يستخدم في حالات ارتفاع ضغط الدم فقط طويل المفعول يعطى مرتين يومياً.

اسم تجاري: Dynocirc®

5- **املوديبين Amlodepine**

يستخدم لعلاج الذبحة الصدرية وارتفاع ضغط الدم.

يستخدم مرة واحدة يومياً.

اسم التجاري: Norvasc®

6- **فيلوديبين Felodipine:**

اسم تجاري: Plendil®

7- نيزولديبين Nisoldipine

اسم تجاري: Sular®

سادساً: مضادات محوّل الانجيوتنسين

Angiotensin- converting enzyme Inhibitor (ACE)

← قلة الأملاح بالجسم أو انخفاض ضغط الدم ← يعني تقليل ضخ الدم إلى الكلى عبر الشريان الكلوي ← مما يؤدي إلى افراز الرينين Renin من الكلى.

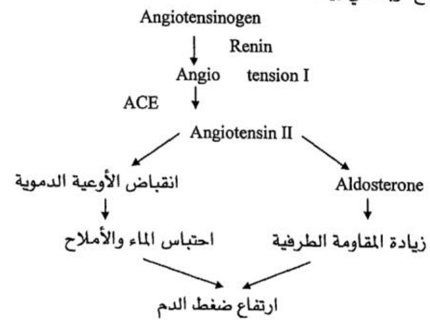
⇐ الرينين يؤثر على مادة تدعى انجيوتينيسنوجن Angiotensinogen تفرز من الكبد حيث تتحول بواسطة الرنين← إلى انجيوتنس I

⇐ ينتقل انجيوتنس I إلى الرئتين حيث يتحول إلى ⇐ انجيوتنس II بواسطة أنزيم يدعى الأنزيم المحول للأنجيتوتنس (ACE).

⇐ AngiotensionII

1- تعتبر أقوى مادة قابضة للأوعية الدموية فيسبب زيادة الضغط.

2- تؤدي لإفراز الألدوستيرون وهذا الهرمون يعمل على إعادة امتصاص الماء والأملاح. وبالتالي زيادة الضغط.

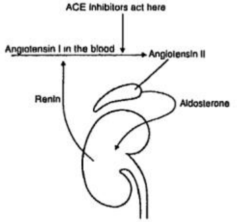


الأدوية المضادة لمحوّل الانجيوتنسين (ACE- Inhibitor):

تأثيرها: هذه الأدوية تأثيراتها: تؤدي لتوسيع الأوعية الدموية، زيادة طرح الماء والصوديوم من الجسم وانخفاض ضغط الدم.

آلية عملها:

حيث أنها تمنع انزيم ACE من تكوين AngiotensinII فتمنع تكوين أقوى مادة قابضة للأوعية الدموية. وبالتالي تمنع تكوين الالدوستيرون.



رسمة توضح آلية تأثير الانجيوتنس

ثانياً: مثبطات الكالسيوم

تأثيراتها:

1- تقلل من مرور الكالسيوم إلى عضلة القلب تقلل من انقباض عضلة القلب فتقلل الجهد على القلب وتقلل الحاجة للأكسجين.

2- تعمل على توسيع الأوعية الدموية بما فيها التاجية، تزيد إمداد الدم إلى القلب.

الأدوية:

Verapamil

Diltiazem

Nifedepine

ثالثاً: مثبطات مستقبلات بيتا β - Blocker

تأثيرها:

تقلل هذه الأدوية من حاجة القلب للأكسجين، تقلل من دقات القلب، قوة انقباض عضلة القلب، تقلل من حاجة القلب للأكسجين.

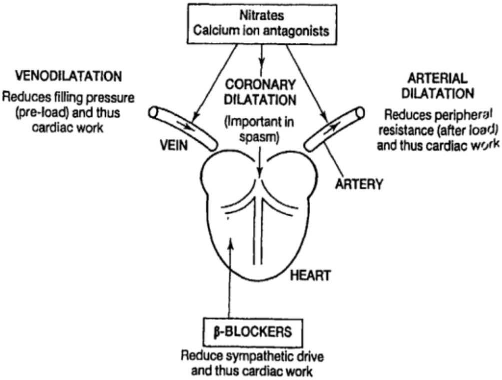
آلية عملها: اغلاق السيالات العصبية الودية على مستقبلات β_1 في القلب.

لها فائدة في علاج الذبحة على مدة طويلة حيث إنها يمكن استخدامها للوقاية في حدوث النوبات.

الأدوية:

Propranolol – Atenolol – Nadolol – Metoprolol

الرسم التالي يوضح الأدوية التي تستخدم لعلاج الذبحة القلبية وتأثيراتها



- ممكن إعطاء أقراص البلع لإعطاء مفعول طويل الأمد (وقائياً)
- مراهم تدهن على الجلد.
- يمكن إعطاؤه على شكل لصقات توضع من الجهة اليسرى حيث تمتص عن طريق الجلد وتعطي وقاية ليوم كامل.
- الحقن الوريدي في الحالات الشديدة المتكررة.

آثارها الجانبية:

1- احمرار الوجه، دوخة، صداع، إسراع دقات القلب وارتفاع ضغط العين.

2- الاحتمال، لذلك يفضل استخدامه بشكل متقطع والجرعات طويلة المفعول بعد فترة تصبح فعاليتها محدودة.

الأدوية:

1. نيتروجلسرين Nitroglycerine

قصيرة المفعول بجرعة 0.5-1 ملغم على شكل أقراص تحت اللسان، أو لصقات.

اسم تجاري: Angised®

2. ايزوسوربيد Isosorbide dinitrate

تعطى على شكل أقراص تحت اللسان، بجرعة 2.5-10 ملغم.

يبدأ مفعوله بعد 2-3 ساعات ويستمر حتى 8 ساعات لذلك يستخدم وقائياً كموسع للأوعية الدموية التاجية.

اسم تجاري: Isordil®

3. اميل نيتريت Amyl Nitrate

نفس المفعول سائل طيار يستخدم استنشاقياً

الآثار الجانبية لهذه المجموعة:

1- أخطر الأعراض الجانبية انخفاض كبير بضغط الدم وخاصة عند الأشخاص الذين يتناولون المدرات البولية.

2- عدم انتظام عمل الكلى، مما قد يؤدي لفشل كلوي حاد.

3- ارتفاع نسبة البوتاسيوم بالدم.

الاستخدامات لأدوية المجموعة:

- تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم، هذه الأدوية قوية وفعالة ممكن أن تعطى لوحدها.

- ممكن استخدامها في علاج الضغط عند المرضى الذين يعانون من مشاكل بالقلب (حيث أنه ليس لها تأثير مباشر أو رد فعل انعكاس على القلب).

الأدوية:

1- كابتوبريل Captopril

من أول أدوية المجموعة:

يعطى عن طريق الفم مرتين يومياً قبل الطعام.

آثار جانبية:

إضافة لما سبق له آثار جانبية أخرى:

1- ظهور البروتين بالدم.

2- طفح جلدي.

3- طعم غير سوي بالفم.

الاسم التجاري: Capoten ®

2- انالابريل Enalapril

من مثبطات ACE

- يستقبل بالكبد إلى الشكل الفعال لذلك يأخذ وقت طويل ليبدأ مفعوله (3 ساعات)، ويستمر مفعوله لمدة (24 ساعة) (طويل المفعول) لذلك يعطى مرة واحدة باليوم.

تأثيراته على الكلى أقل.

اسم تجاري: Renetic ®

Lisinopril -3

اسم تجاري: Zestril ®

Fosinopril -4

اسم تجاري: Staril ®

سابعاً: شالات مستقبلات الانجيوتنسين

Angiotensin Receptor Blocking agent

هذه الأدوية تشل عمل Angiotensin II حيث أنها ترتبط مع مستقبلاته تنافسياً وتشلها ولا تسمح له بالارتباط بالمستقبلات.

حيث الأدوية أكثر انتقائية، حيث إنها لا تمنع عمل أنزيم ACE.

قوية المفعول وفعالة كخافضة لضغط الدم

تتميز بأنها لا تسبب السعال الجاف مثل ACE Inhibitor. غير ذلك فالآثار الجانبية واحدة.

الأدوية:

1- **لوزارتان Losartan**

يعطى عن طريق الفم

اسم تجاري: Cozaar ®

3- **فالزارتان Valsartan**

اسم تجاري: Diovan ®

الذبحة الصدرية Angina pectoris

الذبحة الصدرية: حالة مرضية يميزها ألم حاد مفاجئ بالقسم الأيسر من الصدر سببه نقص التروية الدموية القلبية، وبالتالي نقص الأكسجين الذي يصل للقلب (Ischemia) (الأكسجين الواصل أقل من حاجة القلب).

- هو مرض يصيب الأوعية الدموية المغذية للقلب.

قد يحدث لها تصلب أو ضيق لهذه الأوعية بسبب تراكم الدهون والكولسترول مما يقلل القطر الداخلي للأوعية الدموية، ويقل إمدادها للدم.

عندما يكون التضيق 70٪ ، لا يشعر الشخص بأي أعراض أثناء الراحة ولكن تظهر آلام الذبحة عند القيام بمجهود جسماني أو التعرض لضغوطات نفسية وتسمى بـ (stable Angina).عندما يصل التضييق إلى 90٪ يبدأ المريض يشعر بالآم حتى عند الراحة ويسمى (Unstable Angina).

- يكون الألم في الصدر حاداً ووخزياً، يشعر المريض بالاختناق يبدأ الألم في منطقة القلب ثم ينتشر للجزء الأيسر من الجسم.
- هناك عوامل تساعد على حدوث الذبحة: سمنة، كوليسترول، التدخين، الكحول، الضغوطات النفسية العمر (يزيد تراكمات الدهون بالأوعية).
- ويكون الشخص أكثر عرضة للذبحة إذا كان مصاباً بأمراض أخرى مثل: فقر الدم، السكري، خذلان القلب.

العلاج:

يعتمد العلاج التقليل من متطلبات القلب للأكسجين وزيادة إمداده بالدم والأكسجين.

1- وقف التدخين.

2- الحمية الغذائية.

3- تقليل الجهد والابتعاد عن الضغوطات.

4- الأدوية.

تعتمد الأدوية على:

1- التقليل من حاجة القلب للأكسجين عن طريق التقليل (من ضغط الدم، دقات القلب، انقباض عضلة القلب، الناتج القلبي) مثل β- blocker ومثبطات الكالسيوم.

- أو زيادة الأوكسجين الواصل للقلب عن طريق توسيع الأوعية الدموية التاجية والتخلص من التصلب (مثل مركبات النيترات العضوية ومثبطات الكالسيوم).

الأدوية:

أولاً: مركبات الينترات Nitrates

هي أدوية تعمل على توسيع الأوعية الدموية التاجية تعمل على ارتخاء العضلات الملساء، توسع الأوعية الدموية، تحسن من جريان الدم وإمداد الدم إلى القلب.

تاثيرها:

تعمل مركبات النيترات على توسيع الشرايين القلبية والأوردة القلبية. تزيد من إمداد الدم إلى القلب كما أنها تقلل من الجهد على القلب (توسيع الأوردة) وبالتالي تقلل من متطلبات القلب للأوكسجين.

استخدامها:

تستخدم في علاج الذبحة وقائياً، ولعلاج النوبات الحادة.

حيث إنه سريع المفعول، يبدأ مفعوله إذا اعطي تحت اللسان خلال 1-3 دقائق لكنها قصيرة المفعول.

في الحالات الشديدة قد يحتاج المريض عدة حبات متتالية لتزول الأعراض.

أشكال صيدلانية: يوجد حبات تحت اللسان حيث إن امتصاصها من الجهاز اللمفاوي سريع لعلاج الحالات الحادة.

ثانياً: مضادات التخثر وأهمها:

Dipyridamole, Aspirin , Warfarin , Strepatokinase

وسوف نتعرض لهذه المجموعة من الأدوية لاحقاً.

هبوط القلب الاحتقاني

(خذلان القلب الاحتقاني) Congestive Heart Failure (CHF)

- القلب هو مضخة عضلية تستقبل الدم الواصل من الجسم والأوردة الرئوية وتضخه بقوة مناسبة إلى الشرايين الرئوية والأبهرية ومنه إلى كافة أعضاء الجسم.
- حجم الدم الذي يُضخ من القلب في كل دقيقة يسمى الناتج القلبي (Cardiac output)
- الناتج القلبي يعتمد على العوامل التالية:

1- ضغط الأوردة التي تملأ القلب بالدم (preload) كلما زاد ضغط الأوردة كلما زاد الناتج القلبي.

2- ضغط الشرايين التي تقاوم مرور الدم عبرها الواصل من القلب (after load).

3- سرعة دقات القلب (Heart rate) كلما زادت يزداد الناتج القلبي.

4- كفاءة انقباض عضلة القلب.

- في الشخص السليم، فإن الناتج القلبي يختلف باختلاف حاجة الجسم للدم، حيث يقل في حالة الراحة ويزيد في حالة الحركة.
- في حالة هبوط القلب الاحتقاني فإن القلب يعجز عن ضخ كمية كافية من الدم لتأمين حاجات الجسم وذلك بسبب ضعف في عضلة القلب وبالتالي فإن البطين الأيسر (Left ventricle) يعجز عن افراغ كامل محتوياته من الدم فيصبح محتقناً بالدم.

- خذلان القلب يتبعه عدة أعراض منها:

1- يحصل احتباس للصوديوم والماء في الكلية يرافقها زيادة في حجم الدم وبالتالي ارتفاع ضغط الدم.

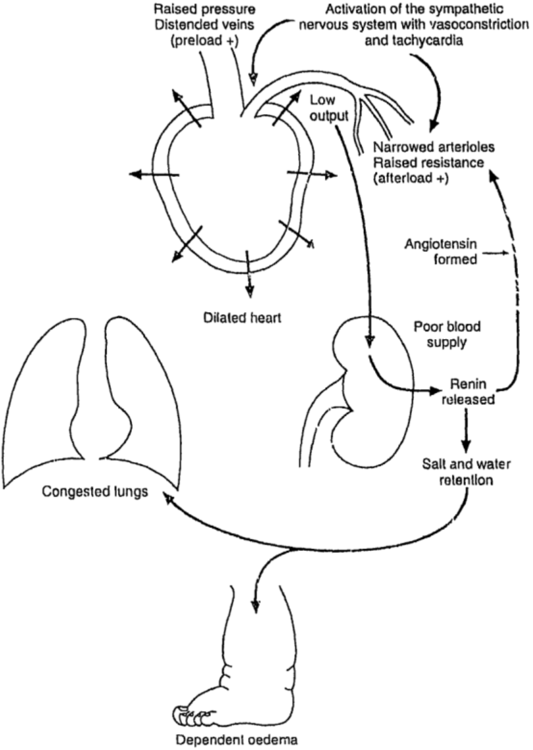
2- وذمة رئوية مما يسبب قصر في التنفس (Shortness of Breath).

3- وذمة في الأطراف السفلية مثل القدم.

4- تنبيه للجملة العصبية الودية وبالتالي تضييق للأوعية الدموية وزيادة في ضربات القلب.

5- تنبيه النشاط الرينين والانجيوتنسين (rennin- Angiotensin).

5- نقصان الناتج القلبي يؤدي إلى نقصان في كمية الأكسجين الواصلة إلى أعضاء الجسم وأهمها القلب والدماغ والكلى.



Processes in cardiac failure.

❖ أسباب خذلان القلب:

1- بعض الأمراض التي تؤدي إلى زيادة الحاجة إلى الناتج القلبي مثل فقر الدم، زيادة نشاط الغدة الدرقية مرض البري بري، فيزداد عمل القلب كثيراً ويسبب خذلان القلب.

2- أو يكون هناك ضعف في عضلة القلب بسبب أمراض معينة مثل أمراض الشرايين القلبية، ارتفاع ضغط الدم، أمراض الصمامات القلبية.

- وهذا السبب أكثر شيوعاً من سابقه.

❖ الأدوية المستعملة في علاج خذلان القلب الاحتقاني

Drugs in congestive heart failure

- هنالك خمسة مجموعات من الأدوية تستعمل:

1- **المدرات البولية** (Diuretics):

وفائدتها هي منع احتباس الماء والصوديوم في الكلى وأهمها Thiazide وFurosemide.

ولكن يجب مراعاة كمية البوتاسيوم في الدم وخاصة عند استعمال دواء الديجوكسين مع المدرات البولية لأن نقص البوتاسيوم يزيد من سمية الديجوكسين.

2- مضادات محول الانجيوتنسين ACE Inhibitor والتي تثبط من تنبيه الرينين/ انجيوتنسين الناتج عن خذلان القلب.

- مضادات محور الانجيوتنسين أصبحت حالياً تأخذ حيزاً كبيراً في علاج خذلان القلب بسبب فوائدها الكبيرة في تخفيف أعراض المرض.

- لا تعطى هذه الأدوية في حالة الفشل الكلوي أو الحمل. ويجب عمل فحص للكلى كل مدة عند إعطاء هذه الأدوية.

3- موسعات الأوعية الدموية: Vasodilators

- حيث تعمل هذه الأدوية على توسيع المقاومة الطرفية للأوعية الدموية فتقلل من الجهد المطلوب على القلب: مثل Nitrates، Na Nitroprusside

- هذه الأدوية فقط تستعمل في حالات الضرورة القصوى وحالات الطوارئ ولا تستعمل على المدى البعيد.

4- أدوية تزيد من قوة انقباض عضلة القلب Cardiac stimulant Drugs

وأهمها الجلايكوسيدات القلبية Cardiac glycosides مثل الديجيتال .

- استعملت الديجيتال منذ القدم وقد استخلص منها مادة الديجوكسين (Digoxin) والديجيتوكسن (Digitoxin) وقديماً كانت الديجيتال تستعمل في علاج مرضى الاستسقاء القلبي (Dropsy) حيث له تأثير مدر للبول ولم يكن يُعرف كمقو لعضلة القلب.

- للديجوكسين مقدرة على الارتباط بمستقبلات خاصة في عضلة القلب مما يؤدي إلى تراكمه هناك.

- يطرح الديجوكسين عن طريق الكلى لذلك يجب الحذر في حالة الفشل الكلوي وإعطاء الديجيتوكسين بدلامنه.

- المنسب العلاجي لهذه الأدوية قليل.

	Maximial effect After oral dose	Duration of action
Digoxin	6 hours	2 days
Digitoxin	12 hours	7 days

- مدة مفعول هذه الأدوية طويل يستمر أياماً ليس بسب بطء طرحه وإنما بسبب تراكمه في عضلة القلب.

- تمتص الجلايكوسيدات القلبية ببطء شديد من الأمعاء وتطرح ببطء (Digoxin t ½ = 36 ساعة)

(Digitoxin $t½$ = 150 ساعة).

لذلك على الطبيب المعالج اتباع قواعد دقيقة في إعطائه، وذلك بإعطاء مقادير أولية مؤثرة تدعى (الدجتلة الأولية) حتى تظهر أعراض التراكم (بسط القلب الشديد، غثيان، قيء). وبعد ذلك يحدد الطبيب الجرعة الداعمة اليومية ليحافظ على مقدار الديجيتال في الدم بشكل مناسب.

- جرعة الديجوكسين الداعمة هي:

0.25 mg ، 0.125 mg ، 0.0625 mg (للأطفال والمسنين).

الجرعة الأولية هي: 1mg – 1.5 غم.

❖ آلية العمل:

يزيد الديجتال في قوة انقباض عضلة القلب بتأثيره على الغشاء الخلوي لتنبيه دخول الكالسيوم فيزيد من دخول الكالسيوم إلى بروتينات العضلة المنقبضة عن طريق تثبطه لأنزيم ATPase.

❖ التأثيرات الدوائية:

1- على عضلة القلب:

أ. يثبط الديجوكسين من التوصيل الكهربائي لعقدة A.V وحزمة هس (bundle of His) وبالتالي يبطئ من سرعات القلب البطينية مما يزيد من كفاءة القلب وبالتالي زيادة الناتج القلبي.

ب. يقلل من سرعات ضربات القلب (Heart rate) بسبب تنبيهه للعصب التائه (Vagus nerve) وتثبيطه للتوصيل الكهربائي في عقدة S.A Node.

لذلك لا يجوز استخدام الديجيتال إذا كان نبضات القلب أقل من 60 نبضة / دقيقة.

جـ. يزيد من قوة انقباض عضلة البطين وذلك بسبب زيادة دخول آيونات الكالسويم لخلايا عضلة القلب.

2- على ضغط الدم:

تأثير الديجوكسين على ضغط الدم لدى مرضى خذلان القلب الاحتقاني قليل جداً لا يذكر.

3- على الكلية:

ليس له تاثير مدر للبول مباشر على الكلى ولكن يحصل الإدرار لمرضى خذلان القلب الاحتقاني بصورة ثانوية بسبب زيادة الناتج القلبي.

❖ الاستعمالات العلاجية للديجيتال:

1- هبوط القلب الاحتقاني.

2- بعض حالات اضطرابات النظم القلبية وخاصة:

أ. الرجفان الأذيني Atrial fibrillation

ب. الرفرفة الأذينية Atrial Flutter

جـ. تسارع القلب الانتيابي Paroxysmal tachycardia

❖ التأثيرات الجانبية للديجوكسين:

1- تباطؤ في ضربات القلب (Bradycardin).

2- أنواع مختلفة من اضطرابات النظم القلبية.

3- قيء، غثيان، اسهال.

4- للديجوكسين تأثير على البصر حيث تكون الرؤيا غير واضحة واضطراب في الرؤيا الملونة وعدم اتضاح الألوان.

5- التثدي عند الرجال (Gynecomasita) وذلك بسبب مشابهة الديجوكسين بالهرمونات الجنسية فقد يعطى فعالية الاستروجين.

6- صداع ، تعب، نعاس، من الأعراض الشائعة المبكرة في حالة التسمم بالديجيتال.

❖ **علاج التسمم بالديجوكسين:**

1- التشخيص الصحيح مهم جداً وذلك بعمل تخطيط للقلب (ECG).

2- تجنب إعطاء مدرات البول الفاقدة للبوتاسيوم مثل الثيازايد لأن نقص البوتاسيوم يزيد من سمية الديجوكسين.

3- إعطاء الترياق وهو Phenytoin أو Lidocaine مع أملاح البوتاسيوم KCl التي تقلل من ارتباط الديجوكسين بالقلب.

4- في بعض الحالات يمكن إعطاء الاتروبين حيث يقلل من تباطؤ ضربات القلب.

❖ **التنافرات الدوائية:**

1. مدرات البول الفاقدة للبوتاسيوم تزيد من سمية الديجوكسين.
2. الكينيدين Quindine يؤدي إلى زيادة تركيز الديجوكسين في الدم وذلك بسبب إزاحة الديجوكسين عن مكان ارتباطه ببروتينات الدم..
3. Diltiazem, Verapamil أدوية مغلقة لقنوات الكالسيوم تؤدي إلى زيادة الكالسيوم وبالتالي تزيد من سمية الديجوكسين.
4. مركبات البارابيتيورات تزيد من استقلاب هذه الأدوية.

5- مغلقات β : β - Blocker

هذه المجموعة من الأدوية كانت في السابق لا تُعطى لمرضى خذلان القلب نهائياً لأن لها تأثيراً مثبطاً للقلب (negative inotropic effect).

ولكن حديثاً يعتقد بأنه 30٪ من مرضى خذلان القلب يتحسنون عند إعطائهم مغلقات β ربما بسبب تثبيطه للجملة العصبية الودية التي تكون مثارة في حالة خذلان القلب.

الأدوية:

1- **Digoxin الديجوكسين**

يؤثر عن طريق الفم، يمكن إعطاؤه IV

الاسم التجاري: Lanoxin®

2- **Digitoxin الديجيتوكسن**

أكثر تراكماً من الديجوكسين

الاسم التجاري: Digmerk®

3- **Ouabain**

من نبتة Strophanthus من الجلايكوسيدات القلبية. أقل امتصاصاً وأقل تراكماً.

مضادات اضطرابات النظم القلبية

Antiarrythmic drugs

❖ النظام القلبي:

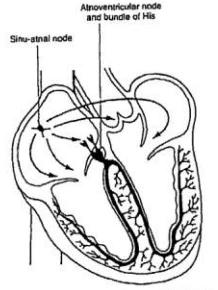


Figure 5.3 The heart, showing the sinu-atnal node and conducting system (atrioventricular node and bundle of His)

- تبدأ الإثارة بالانقباض بصورة طبيعية من خلايا الناظمة (pacemaker) في عقدة S.A. node ومن ثم تنتشر عبر كافة القلب بواسطة مسلك التوصيل الذي يشمل المسارات الاذنية المتخصصة والعقدة الأذينة البطينية A.V.node وحزمة هس ثم تنتشر إلى عضلة البطين عبر ألياف بيركنجي Purkinji fibers ثم يبدأ الانقباض.

- سرعة النبضة يتحكم به عاملان:

1- العصب التائه: ويبطئ سرعة ضربات القلب.

2- الجملة العصبية الودية: وتسرع ضربات القلب.

- مسار الإثارة الكهربائية يتوقف لمدة أجزاء من الثانية عند وصولها A.V. node قبل مرورها لحزمة هس.

اضطرابات النظام القلبي Arrythmia:

- هو اضطراب في سرعة القلب أو النظم أو كليهما معاً يؤدي إلى انقباض غير طبيعي للقلب أو حتى توقف فجائي للقلب.

- هذا الاضطراب قد ينشأ عن تغيرات في:

1. التلقائية (Automaticity) وهي القدرة على توليد النبضة.
2. أو التوصيل (Conduction): عبر العقد A.V. node أو S.A.node أو حزمة هس أو ألياف بيركنجي.
3. أو التلقائية والتوصيل معاً.

❖ **أنوع اضطرابات النظم القلبية:**

هناك أنواع مختلفة نذكر منها:

1- تسارع القلب الانتيابي Paroxysmal Tachycardia وهي تظهر من البطين أو الاذين أو A.V.node وتكون القلب بسرعة (160–180) نبضة في الدقيقة .

2- تسارع فوق البطيني Supraventricular tachycardia وتنشأ من S.V. node أو A.V. node وتكون السرعة 160/ دقيقة

3- تسارع بطيني Ventricular tachycardia وتنشأ من البطين

4- تسارع اذيني Atrial tachycardia .

5- الرفرفة الاذينية Atrial Flutter

وهو عبارة عن انقباض الاذين بسرعة كبيرة (240–300)/ دقيقة

6- الرجفان الأذيني : Atrial fibrilation

حيث تنقبض كل حزمة منفردة في الأذين لوحدها بسرعة 450/ دقيقة.

الأدوية المستعملة في اضطرابات النظم القلبية:

تصنيف الأدوية:

يمكن تصنيف الأدوية على أساس تأثيراتها: الكهروفسيولوجية على عضلة القلب على 3 زمر:

1- **الزمرة الأولى:**

وهي تفيد في معالجة التسارع فوق البطيني والبطيني مثل Diospyramide, Procainamide, Quinidine .

2- **الزمرة الثانية:**

وهـي تفيـد بصـورة رئيسـية في اضطرابات التسـارع البطيـني وخاصـة تلـك التي يسببها لتسمم بالديجيتال مثل: Lidocaine, Phenytoin.

3- **الزمرة الثالثة:**

وتفيد في أنواع مختلفة من الاضطرابات مثل: Amiodarone, Verapamil, Diazepam.

الأدوية:

❖ **الكينيدين Quinidine:**

- قلويد نحصل عليه من قشور الكينيا.
- يعمـل علـى إنقـاص سـرعة التوصيل ويطيـل مـدة فـترة الكمـون، فيبطـأ انتقـال النبضة ويقلل من معدل انقباض عضلة القلب.
- له تأثير مضاد لنظير الودي مثل الأتروبين.
- يُعطى فموياً وحقناً.

استعمالاته:

1- مضاد لاضطراب النظم القلبية.

2- يزيد من انقباض عضلة الرحم فيسهل الولادة.

3- مضاد للملاريا.

الأعراض الجانبية:

1. جرعات كبيرة منه تسبب التسمم بالكينا Cinchonism وأهم أعراضها: طنين في الأذن، عدم وضوح الرؤيا، صداع، غثيان، قيء.
2. يعمل على تحريك الجلطة في الأذين على البطين.

ملاحظة: يجب عدم إعطاء الكينيدين في حالة التسمم بالديجيتال.

❖ **بروكائين ايمد Procainamide**

- يُعطى فموياً ووريدياً.
- تأثيراته القلبية تشابه تأثيرات الكينيدين. Agranulocytosis
- من آثاره الجانبية ندرة المحببات (Agranulocytosis) ومتلازمة تشابه الذئبة الحمامية Lupus Erythromatosus [حالة وراثية تسبب فشل كلوي].

❖ **ليدوكائين (Lidocaine)**

- يستعمل كمخدر موضعي بالإضافة كمضاد لاضطرابات النظم القلبية الحادة الناتجة عن الاحتشاء القلبي خلال جراحة القلب.
- يعمل بصورة خاصة على ألياف بيركنجي.
- يُعطى زرقاً أو بالتسريب الوريدي. [مدة مفعوله قصيرة]
- يستعمل في اضطرابات القلب البطيني ولا يفيد في اضطراب القلب الأذيني.

الاسم التجاري: Xylocaine

❖ **الفينيوتين Phenytoin**

- من مشتقات Diphenhydantoin
- يستعمل أساساً دواء للصرع.
- يعمل على ازدياد سرعة التوصيل بالقلب لذلك فإنه يفيد جداً في حالة التسمم بالديجيتال الذي يسبب بطء التوصيل الأذيني البطيني.

❖ ديسوبيراميد **Disopyramide**:

- يبطئ من سرعة التوصيل لذلك يستعمل في حالة تسارع البطيني وفوق البطيني Ventricular and Supraventricular Tachycardia.
- يُعطى فموياً ووريدياً.
- آثاره الجانبية: جفاف الفم، صعوبة بالتبول، توسع حدقة العين (وهي أعراض شالة لنظير الودي).

❖ فيراباميل **Verapamil**

- من مثبطات قنوات الكالسيوم.
- يعمل على بطء التوصيل في النبضة في A.V. node لذلك يفيد في تسارع فوق البطيني.
- يجب عدم إعطاءه مع مغلقات β بسبب تأثيرها المثبط للقلب مما يسبب توقف القلب الفجائي.
- لا يُعطى أبداً مع الديجوكسين حيث يقلل من إطراح الديجوكسين.

❖ مثبطات β β- Blockers:

- تقلل من نشاط القلب بإغلاقها للجملة العصبية الودية فتفيد في علاج تسارع البطيني وفوق البطيني.

❖ أميودارون **Amiodarone** (Cordarone R).

- فعال في معالجة تسارع البطيني وفوق البطيني.
- يزيد من فترة كمون عضلة القلب.
- يمتاز عن غيره من الأدوية بأن تأثيره المثبط لكفاءة القلب قليل جداً.
- يُعطى فموياً بجرعة 200 ملغم 2 مرات يومياً لمدة أسبوع ثم تقل الجرعة 200 ملغم يومياً.

-يُطرح ببطء شديد ويستمر مفعوله لعدة أسابيع. [$t\frac{1}{2}$ طويلة لمدة أسابيع]

- **أعراض جانبية:**

1- تحسس للضوء وتصبغ الجلد باللون الأزرق.

2- زيادة نشاط الغدة الدرقية.

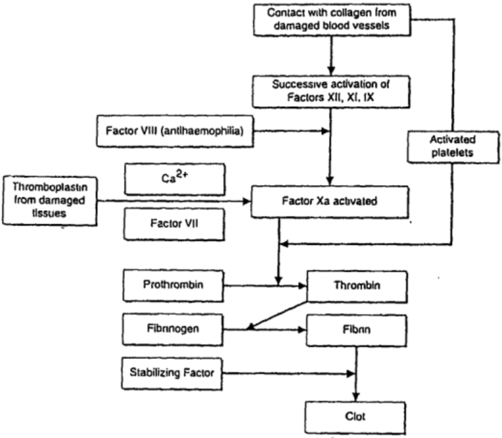
3- تليف رئوي.

4- ترسبات في قرنية العين.

5- إذا أعطي وريدياً يسبب انخفاض ضغط الدم الفجائي. [لذلك يعطى على فترة زمنية 5 دقائق أو أكثر].

مضادات التخثر Anticoagulant Drugs

- عند نزف الأوعية الدموية فإن الدم يتخثر ويتوقف النزف.
- عملية التخثر هي عملية معقدة ومتسلسلة وتحتاج إلى العديد من الأنزيمات وعوامل التجلط (13 عاملا).
- الرسم التالي يبين عملية التجلد:



- من خلال الرسم السابق نلاحظ أن أهم مراحل التخثر هي:

1) مرحلة تكون thromboplastin والذي ينشط (Factor X) ويحول بروثرومبين إلى ثرومبين (Thrombin ← Prothrombin).

2) مرحلة تكون Fibrin من الـ Fibrinogin بواسطة الثرومبين (Thrombin) بحيث إن الـ Fibirin يكون شبكة على منطقة النزف.

3) في نفس الوقت فإن الصفائح الدموية (Platelets) تتنشط وتتجمع وتساعد الـ Fibrin على منع النزف.

- أحياناً يكون التجلط داخل الأوعية الدموية بدون نزف خارجي وهنا تحدث الجلطات وبالتالي إغلاق الوعاء الدموي (Thrombosis) وهي نوعان:

1- تجلط شرياني Arterial thrombosis.

2- تجلط وريدي Venous Thromboses.

أولاً: مانعات التجلط (مضادات التخثر) Anticoagulants

هي أدوية تمنع عملية التجلط وتستعمل عادة كوقاية لمنع حدوث التجلط الوريدي أو الشرياني وتقسم إلى:

1- سريعة المفعول مثل الهيبارين ومشتقاته.

2- بطيئة المفعول (warfarin) مثل

أ- مشتقات الكومارين Coumarin

ب- ومشتقات الاندراندیون (Phenindoine) Indandion derivatives

الأدوية:

❖ **الهيبارين Heparin**

- مادة طبيعية موجودة في الجسم وخاصة في الخلايا الصارية (Mast cell) في الكبد والرئتين.

- لا تُعطى فموياً لأنه ينخر بالعصارات الهاضمة وتُعطى وريدياً أو تحت الجلد(Iv or S.C).

- **آلية العمل:**

الهيبارين هو حامض عضوي قوي موجود في الجسم ويحمل شحنة

كهربائية سالبة وتعتمد فعاليته كمضاد للتخثر على وجود مادة طبيعية في الجسم تدعى (Antithromin III) حيث ينشطها فتثبط العديد من عوامل التخثر مثل (Thromboblastin, Thrombin).

- عمل الهيبارين يبدأ في خلال (1-2) دقيقة ويستمر لعدة ساعات لذلك له فائدة في معالجة العديد من أنواع الجلطات.
- يُعطى بجرعة 5000 وحدة دولية وتُعدل الجرعة بحسب إطالته لوقت التخثر (PTT= ProThrombin Time).
- الجرعة المناسبة هي إطالة الـ PTT إلى 1,5 – 2,5 مرة عن الوقت الطبيعي (PTT الطبيعي = 12 ثانية).

استخداماته:

يستخدم للحالات الحادة التي تتدعى سرعة تخفيف قابلية الدم للتخثر وهي:

1. الانسداد الرئوي، الانسداد الشرايني، الانسداد الوريدي التجلطي.
2. يستطب للوقاية من التجلط بعد العمليات الجراحية.
3. لمنع تخثر عينات الدم.

- **الآثار الجانبية:**

1. أهمها النزف إذا زادت الجرعة.
2. الاستعمال الطويل يسبب هشاشة العظام.

- في حالة التسمم بالهيبارين يعطى الترياق (Heparin antagonist) . وهو Protamine sulphate.
- يعطى الهيبارين في حالة الحمل.

ملاحظة: الهيبارين له وزن جزيئي عالي ويتحطم في الجسم إلى أجزاء ذات وزن جزيئي صغير وهذه الأجزاء لها مفعول مضاد للتخثر مثل الهيبارين وتدعى (Low molecular weight heparins) تمتاز عن الهيبارين بأن مفعولها طويل ولكنها أغلى ثمناً منه.

❖ الكومارين **Coumarin** وأهمها الوارفارين (**Warfarin**).

- ويشابهها الـ **Phenindione** من ناحية فارماكولوجية ويختلف عن الـ Warfarin فقط من ناحية حركية الدواء حيث أن الـ Phenindione أقصر مفعولاً من الوارفارين وهو الآن نادراً ما يُستعمل.

- **آلية العمل:**

يشابه الوارفارين فيتامين K تركيبه الكيماوي ويمنعه من تكوين عوامل التخثر التالية في الكبد. الثاني والسابع والتاسع والعاشر.

- يمتاز عن الهيبارين بأنه يُعطى فموياً ولكن مفعوله يبدأ بعد 72 ساعة (3 أيام) بعد أن يتخلص الدم من العوامل السابقة الذكر.

- جرعته الدوائية تعتمد على وقت التخثر (PT) وعلى مقياس آخر يدعى (INR= International Normalized Ratio)

$$INR = \frac{\text{PT للمريض}}{\text{PT للسليم}}$$

- وتُعدل الجرعة بحيث تكون INR = (2-3.5).

- السبب في ذلك أن هذه الأدوية خطيرة جداً بحيث إنها ممكن أن تسبب نزفاً.

- **الآثار الجانبية:**

1- النزف فإذا كانت INR = 5 فما فوق فالنزف وارد.

- يُعطى Vit. K في حالة التسمم بالهيبارين.

2- صلع، حمى، غثيان، قيء، إسهال.

ثانياً: Fibrinolytic Drugs

هي أدوية تعمل على تحلل الخثرة عن طريق تنشيط Plasmin والذي بدوره يحلل Fibrin clot.

Activator

↓

Plasminogene → Plasmin

↓

Fibrin clot → Soluble fragment

أهم استخداماتها: Myocardial infarction (احتشاء القلب).

الأدوية:

Streptokinase

هو بروتين يشجع تحول plasminogen إلى plasmin.

يستخدم IV في حالات التجلطات المتعددة في الرئة والأوردة.

ثالثاً: Antiplatlet Agent

هي أدوية تعمل على منع تجمع الصفائح الدموية وبالتالي تمنع تكون الخثرة، فتعمل على تمييع الدم.

تستخدم للوقاية من الجلطات.

الأدوية:

* **أسبرين Aspirin**

يستخدم بجرعة 325mg/ اليوم للوقاية من أمراض الشرايين.

* **دايبريدامول Dipyridamole**

الاسم التجاري: Persantin®

الجرعة 25-75مغم/ اليوم ، عن طريق الفم .

المرقئات

Hemostatic Agents (Prevention of Fibrinolysis)

- المرقئات هي أدوية تمنع انحلال الـ Fibrin وتمنع تحوله وتكسره إلى قطع صغيرة ذائبة في الماء وبالتالي هي أدوية تساعد على تخثر الدم.
- فالمرقئات أدوية تُعطى في حالة النزف الداخلي أو الخارجي.

1- المرقئات العامة: Systemic Hemostatic

مثل حامض ترانكساميك :Tranexamic acid

حامض امينوكايرويك : Aminocaproic acid

ابروتينين Aprotinine

فيتامين Vit. K : K

- Tranexamic acid أقوى من Amino caproic acid
- يعملان على إطالة عمل الـ Fibrin عن طريق منع تنشيط الـ Plasminogan إلى Plasmin
- **الاستعمال:**

يستعملان لمنع النزف الحاصل بعد العمليات الجراحية مثل جراحة البروستات، استئصال اللوزتين، نزف الدورة الدموية (Menorrhagia)، مرض الناعور (نزف الدم) الحاصل بعد خلع الأسنان.

- يُعطى فموياً وحقناً بالوريد.

الآثار الجانبية: غثيان، إسهال، أحياناً انخفاض ضغط الدم.

2- المرقئات الموضعية: Local Hemostatic

- تستعمل عادة على الجروح النازفة والقطعية ومنها:

أ- الضمادات المرقئة Absorbable dressing

وهي ليست أدوية وإنما مواد سليلوزية لها قابلية الامتصاص العالية وتوضع على الجرح النازف. مثل:

السليلوز المؤكسد **Oxidized cellulose**

إسفنجة الجيلاتين **Gelatin sponge**

الجينات الكالسيوم **Ca- alginate**

ب- الشبة (Alum): وهي مواد قابضة تمنع النزف.

جـ- أدوية قابضة للأوعية الدموية مثل الأدرينالين Adrenaline

د- عوامل تجلط طبيعية مثل Prothrombin, Fibrin, Thrombin

خافضات الدهون Antihyper lipidaemia Drugs

مقدمة فسيولوجية:

- يُعتبر الكولسيترول والجلسيريديات الثلاثية (Triglycerides) من أهم الدهنيات الموجودة في بلازما الدم وهي تعتبر مواد أساسية لتكوين الغشاء الخلوي وتصنيع الهرمونات ومصدر للطاقة.
- تنتقل هذه الدهون في الدم بواسطة معتمد من البروتينيات والدهون يدعى ليبوبروتينات (Lipoproteins) وهي أنواع مختلفة نذكر منها:

1. LDL (Low Density Lipoproteins): وينقل ما نسبته (60-70)٪ من الكوليسترول ويسمى بالكوليسترول الخبيث.
2. HDL (high Density Lipoproteins): وينقل ما نسبته (20-30)٪ من الكوليسترول ويسمى بالكوليسترول الحميد.
3. VLDL (Very Low Density Lipoproteins): وينقل ما نسبته (10-15)٪ من الكوليسترول ومعظم الجليسيريدات الثلاثية.
4. الكايلوميكرون Chylomicrons: وهي عبارة عن جزيئات صغيرة غنية بالجلسيريديات الثلاثية تتكون بعد تذويب الدهون في الأمعاء بواسطة العصارة الصفراوية (Bilesalts) والكوليمكرون هي نقل الجلسيريديات الثلاثية إلى العضلات والأنسجة الدهنية وتتحلل بواسطة أنزيم Lipase.

❖ النسب الطبيعية للدهون في الدم:

1- الكولسترول < 200 ملغم / 100 مل.

2- الجلسيريدات الثلاثية < 150/ 100 مل.

❖ ارتفاع الدهون في بلازما الدم هو مرض ينتج عنه تصلب في الشرايين وأمراض أخرى مثل ضيق في الأوعية الدموية وخاصة القلبية وقد يؤدي إلى انسداد تام في شرايين القلب والدماغ نتيجة ترسب الدهون في جدران الأوعية الدموية.

❖ **من أسباب ارتفاع الدهون في الدم:**

1. الغذاء. مثل تناول الزيوت الثابتة والشحوم المشبعة (Saturated Fatty acids).
2. أمراض استقلابية مثل السكري، الغدة الدرقية، أمراض في الكبد.
3. العامل الوراثي.

❖ **العلاج:**

1- الحمية وتخفيف الوزن: وذلك بالابتعاد عن الشحوم الحيوانية المشبعة التي ترفع نسبة الجليسيريدات الثلاثية في الدم.

والإكثار بدلاً منها بالزيوت النباتية المصدر غير المشبعة.

2- العلاج بالأدوية ومنها:

أ- أدوية ترتبط مع الـ Bile acid والكولستيرول في الأمعاء، وتشكل معقداً راسباً يمنع امتصاص الكولسيترول فيقل تركيزه في بلازما الدم، من هذه الأدوية:

Cholestyramine

ب- أدوية تغير من عملية استقلاب الدهون فتقلل من تركيز الكوليسترول والجلسيريدات الثلاثية في بلازما الدم مثل:

مجموعة الفايبرات (Fibrates derivative):

ومنها **Bezafibrate, Gemfibrozil, Clofibrate**

جـ- مشتقات الستاتين Statins Derivatives

وهي تمنع إنتاج الكوليسترول في الكبد وبالتالي يقل تركيزه في الدم مثل:

Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin

د- متفرقات مثل : Niacin (**Nicotinic acid**)

مضادات الأكسدة Antioxidants

❖ **Cholestyramine** : (Questran):

- آلية العمل: تكون معقداً راسباً مع الـ Bileacid في الأمعاء فتزيد طرحه في البراز، وبالتالي يحفز تصنيع الكبد للـ Bileacid من الكوليسترول فيقل تركيز الكوليسترول في الدم.

- **الآثار الجانبية:**

1- اضطرابات هضمية مثل الإمساك.

2- طعمه سيء ومخرش لذلك يجب إعطاؤه مع عصير البرتقال.

3- يمنع امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدهون مثل فيتامين K, E, D, A.

4- تقلل امتصاص العديد من الأدوية.

- الأشكال الصيدلانية: بودرة (Powder) تعطى بجرعة 20 غم يومياً.

❖ Gemfibrozil, **Clofibrate**, Bizafibrate.

- آلية العمل: تقلل من تصنيع الدهون في الكبد فتقل من تركيز LDL وتزيد من تركيز HDL (الكوليسترول الحميد) في الدم.

الآثار الجانبية: اضطرابات هضمية، يساعد على تكوين الحصى في المرارة. ألم في العضلات.

الجرعة:

Bezafibrate (Bezalip®) 200 ملغم يومياً.

Gemfibrozil (Lopid®) 600 ملغم يومياً.

❖ **Niacin** (Vit. B3, Nicotinic acid)

- فيتامين ذائب في الماء.
- يمنع تحول الدهون في الكبد إلى LDL, VLDL ولكن بجرعات عالية جداً (1-2) غم 3 مرات يومياً بينما جرعته التي يحتاجها الإنسان فقط 30 ملغم/ يومياً. [لا يستخدم لأن هذه الجرعات تعمل على توسع شديد بالأوعية الدموية]

❖ **مشتقات Statins**

- آلية العمل: تغلق قنوات تصنيع الكوليسترول في الكبد.
- تُعطى هذه الأدوية مساءً قبل النوم حتى تُعطي أكبر مفعول لأن تصنيع الكوليسترول أكثر ما يكون في الليل.
- تعتبر من أقوى الأدوية الخافضة للدهنيات.
- **الآثار الجانبية:** إمساك، اضطرابات في الكبد، ألم في العضلات.
- الجرعة **Simyastatin** (10- 40) mg at night ← **الاسم التجاري:** Zocor®

Pravastatin (10-40) mg at night ← **الاسم التجاري:** Provachol®

Lovastatin (10-40)mg ← **الاسم التجاري:** Mevacor®

الوحدة السادسة

الأدوية المؤثرة

على الجهاز العصبي المركزي

Drugs acting on Central Nervous System

- المنبهات المركزية CNS Stimulants
- مضادات الاكتئاب Antidepressant drugs
- المهدئات والمنومات Sedatives and Hypnotics
- المسكنات Analgesics وهي نوعان:

أولاً: المسكنات المخدرة Narcoctic analgesics

ثانياً: مسكنات الألم غير الستيرويدية NSAID'S

- أدوية النقرس AntiGout
- أدوية التخدير Anesthetics وهي نوعان:

أولاً: أدوية التخدير الموضعي Local anesthetics

ثانياً: أدوية التخدير العام General anesthetics

- المطمئنات النفسية Tranquilizers
- الأدوية المستخدمة في الصداع النصفي Antimigraine

الوحدة السابعة

الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي

Drugs acting on Central Nervous System

يُعتبر الجهاز العصبي المركزي من أعظم الأجهزة المنظمة في الجسم ومن أعقدها في الوقت نفسه، ومن وظائفه تكييف الفرد بين التأثيرات المحيطة به وكذلك التنسيق بين وظائف الجسم المختلفة من خلال :

1. أعصاب حسية واردة (Afferent) تنقل الإحساس من المحيط الخارجي أو الداخلي إلى الجهاز العصبي المركزي.
2. أعصاب حركية مصدرة (efferent) تنقل الاستجابة من الجهاز العصبي المركزي إلى العضو المناسب المستجيب.

يتكون الجهاز العصبي المركزي من الأجزاء التالية:

1- المخ Cerebrum.

2- المخيخ Cerebellum.

3- المهاد وتحت المهاد Thalamus and hypothalamus.

4- النخاع المستطيل Medulla ويحتوي على مراكز حيوية أهمها مركز التنفس، مركز إسراع وإبطاء القلب، مركز القيء، مركز السعال، التبول، التبرز... الخ.

5- الحبل الشوكي Spinal cord. ويمر به الأعصاب الحسية الواردة والحركية المصدرة، حيث أن هذه الأعصاب تنقل الإحساس بالألم والحرارة وتؤثر فيها الأدوية المسكنة مثل المورفين.

يُحيط بالدماغ حاجز دموي دماغي (B.B.B) (Blood Brain Barrier) حيث يحمي الدماغ وطبيعته دهنية بحيث يمنع دخول العديد من المواد إلى الدماغ، لذلك يجب أن يكون الدواء غير متأين أو ذا وزن جزيئي صغير حتى يخترق هذا الحاجز.

يتم انتقال السيال العصبي في الجهاز العصبي المركزي بواسطة نواقل عصبية ترتبط مع مستقبلات لها، أهم هذه النواقل العصبية:

- الاسيتل كولين Acetylcholine.
- الأدرينالين Adrenaline ، نورأدرينالين Noradrenaline.
- دوبامين Dopamine (ليس له القدرة على اختراق الـ B.B.B).
- هيستامين Histamine
- سيروتونين Serotonine
- 5 هيدروكسي تريبتامين 5-Hydroxy Tryptamine
- جاما امينو بيرتايرك اسيد Gama aminobutyric acid (GABA) هو الناقل المثبط للجهاز العصبي المركزي.

بشكل عام هناك نوعان من الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي:

1- المنبهات CNS stimulants

مثل xanthines ومضادات الاكتئاب Antidepressants.

آلية العمل : المنبهات والمهلوسات.

- زيادة افراز الناقل العصبي.
- تثبيط وتحطيم الناقل العصبي.
- تثبيط إعادة الناقل العصبي إلى النهايات العصبية (Reuptake inhibitor)

2- المثبطات : مثل:

أدوية التخدير العام والموضعي General and local anesthetics

المنومات والمهدئات Hypnotic and sedatives

مرخيات العضلات Muscle Relaxants

المطمئنات النفسية Tranquilizers

مضادات الصرع Antiepileptics

مضادات متلازمة الباركنسون Anit- Parkinsons

المسكنات المخدرة Narcotics

آلية عمل المثبطات:

- تثبيط انتقال السيالة العصبية
- تثبيط افراز وتصنيع الناقل العصبي
- زيادة تحطيم الناقل العصبي.

من خلال التصنيف السابق نلاحظ أن النواقل العصبية تلعب دوراً كبيراً في علاج العديد من أمراض الجهاز العصبي المركزي.

أولاً: المنبهات

1. المنبهات المركزية C.N.S Stimulants

تقسم منبهات الجهاز العصبي المركزي بحسب موقع تأثيرها إلى ما يلي:

أ- منبهات قشرة المخ مثل الكافيين والامفيتامين.

ب- منبهات النخاع المستطيل مثل البيكروتوكسين (Picrotoxin).

جـ- منبهات الحبل الشوكي مثل الستريكنين (Strychnine).

❖ مشتقات الـ **Xanthine**:

تُعتبر مشتقات الزانثين (Xanthine) من أشهر منبهات قشرة المخ وأهمها قلويدات الكافيين والثيوفيللين والثيوبرومين وهي موجودة بكثرة في نبات الشاي والقهوة والكاكاو **Caffeine, Theophylline, Theobromine** حيث إن لها آثاراً أخرى مدرة للبول ومنبه للقلب والتنفس.

ويُعتبر الكافيين أقواها تنبيهاً للجهاز العصبي المركزي والثيوبروفين أقلها تنبيهاً.

أما الثيوفيللين فيستعمل بشكل خاص منبه للتنفس في معالجة الربو (وأهمها الـ Aminophylline والذي يعطى حقناً) حيث تُرخي عضلات القصبات الهوائية.

آلية عمل قلويدات الـ **Xanthine**:

تثبط انزيم يُدعى Phosphodiesterase الموجود في عضلات القصبات الهوائية والمسؤول عن انقباض هذه العضلات وتضييقها مما يؤدي بالتالي إلى توسيع القصبات الهوائية.

يمكن إضافة الكافيين إلى العديد من المسكنات مثل Paracetamol ، Aspirin ، ergotamine.

وذلك لزيادة فعاليتها المسكنة للألم.

الآثار الجانبية: تسارع ضربات القلب، قلق، غثيان.

❖ **Amphetamine:**

يعتبر من مقلدات الودي التي تستعمل كمنبه مركزي وساد للشهية .

من أهم مشتقاته Dexamphetamine.

من أهم آثاره الجانبية أنه يسبب الادمان، ارتفاع الضغط، جفاف الفم والارق.

❖ هناك بعض الأدوية لها تاثير غير مباشر كمنبه للجهاز العصبي المركزي أهمها نبات Ginsing، قلويد الـ Nicotine، Ammonia.

ثانياً: مضادات الاكتئاب Anitdepressants

الاكتئاب Depression هو مجموعة أعراض سريرية قوامها خفض المزاج وصعوبة التفكير والتخلف الحركي النفسي والتأخر عموماً الذي يغلفه القلق وتسلط الأفكار.

- من الممكن أن يتطور الاكتئاب إلى اضطراب عقلي ويسمى عندها بالاكتئاب الجنوني (Manic depression) وهو نوع من أنواع أمراض الذهان.

من أهم أعراض الاكتئاب:

1- هبوط النشاط العقلي.

2- الكآبة والغم.

3- قلة الكيف والمزاج.

4- الخوف والقلق.

5- احياناً الرغبة في الانتحار.

- أسباب الاكتئاب غير معروفة ولكن وجد أنه في حالات الاكتئاب يكون هناك نقص حاد في النواقل العصبية في الدماغ وأهمها (النورادرينالين) والـ (5-HT) والسيروتونين لذلك فإن الأدوية المضادة للاكتئاب تعمل على زيادة هذه النواقل العصبية في الدماغ.

❖ تصنيف مضادات الاكتئاب:

1. مضادات الاكتئاب الحلقية Cyclic antidepressant.

وهي أنواع منها:

أ- احادية الحلقات مثل Tofenacin

ب- ثنائية الحلقات مثل Viloxazine

ج- ثلاثية الحلقات وهي شائعة الاستعمال مثل:

الاسم	الاسم التجاري
Amitriptyline	Tryptizol ®
Clomipramine	Anafranil ®
Imipramine	Tofranil®
Nortriptyline	Aventyl®

د- رباعية الحلقات مثل Mianserine, **Maprotiline**

Tricyclic antidepressant (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات)

آلية العمل: تعمل على منع إعادة تخزين (Re- uptake) النواقل العصبية في النهايات العصبية مما يؤدي إلى زيادة تركيزها وارتباطها مع المستقبلات وبالتالي إزالة الاكتئاب.

الرسم التالي يوضح آلية العمل لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .

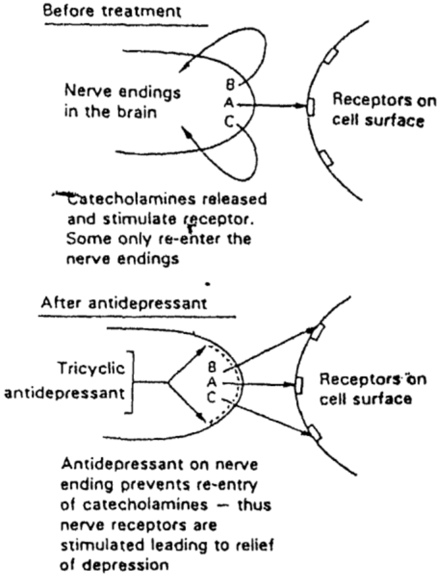


Figure 12.3 The mode of action of the tricyclic antidepressant drugs.

الاستطبابات:

1- لمعالجة أنواع الاكتئاب المختلفة ويجب استعمال هذه الأدوية لمدة (4-6) أسابيع على الأقل حتى نقرر إذا كان المريض قد استجاب للعلاج. أم لا.

2- بعضها يستعمل في معالجة السلس البولي وخاصة الـ **Imipramine**.

الأعراض الجانبية:

1- تأثيرات شالة لنظير الودي مثل جفاف الفم، إمساك، صعوبة في التبول، توسع حدقة العين.

2- انخفاض حاد في ضغط الدم.

3- فتح الشهية وزيادة الوزن.

4- يجب عدم إعطاء هذه الأدوية لمرضى القلب.

5- يجب عدم إعطاء هذه الأدوية مع الكحول وأدوية مثبطات الـ MAO.

ملاحظة: يوجد نوع من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات المضادة للقلق وأهمها Doxepin وتمتاز بأنها سريعة المفعول.

2. مضادات الاكتئاب المانعة لاسترجاع النواقل العصبية وأهمها (5-HT) وSerotonin (Selective Serotonin / 5-HT Reuptake Inhibitors) (SSRI).

وهي مجموعة حديثة من مضادات الاكتئاب أهمها , Sertaline, Fluoxetine Citalopram, Proxetine.

تمتاز هذه المجموعة عن سابقتها بأنها:

1- ليس لها سمية على القلب.

2- لا تسبب انخفاض ضغط الدم.

3- ليس لها تأثيرات شالة لنظير الودي.

4- لا تسبب زيادة الوزن.

3. مثبطات الـ Monoamino oxidase (MAO inhibitors)

آلية العمل: تثبط هذه الأدوية أنزيم MAO الذي يحطم النواقل العصبية في الدماغ، مما يؤدي إلى تراكم النواقل العصبية وبالتالي معالجة الاكتئاب.

الآثار الجانبية العديدة لهذه الأدوية حدّت من استعمالها ومن هذه الآثار الجانبية:

1- انخفاض حاد في ضغط الدم.

2- ارق وعصبية.

3- يجب عدم إعطاء هذه الأدوية مع ثلاثية الحلقات والعديد من الأغذية التي تحتوي على Thiamineمواد تستقبل بواسطة MAO،

الأدوية:

1- فينلزين Phenelzine

الاسم التجاري: Nardil

- يفضل استعماله بعد فشل مضادات الاكتئاب الأخرى.
- يفيد في علاج الاكتئاب خاصة الحالات التي تتغلب فيها الانفعالات والاضطرابات في النوم.
- لذلك يعطى مع مهدئ نفسي.

2- ترانيلسيبرومين Tranyl cipromine

- مفعوله سريع.
- يستخدم لعلاج الاكتئاب المصاحب للقلق.

الاسم التجاري: Paranate

4. **Lithium carbonates** كربونات الليثيوم تستعمل في معالجة الاكتئاب الجنوني (Manic depression) أو (Bipolar depression).

آلية العمل : يُعامل الجسم آيونات الليثيوم مثل آيونات الصوديوم لذلك يعمل على تغيير تبادل ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في الليف العصبي وبالتالي يغير من وظيفة النواقل العصبية.

الجرعة الفعالة لكربونات الليثيوم قريبة جداً من الجرعة السامة

* يُعطى فموياً بجرعة (600 ملغم – 1200 ملغم) يومياً.

الآثار الجانبية:

1- الاستعمال لفترة طويلة يمكن أن يسبب قلة افراز T3, T4 (Hypothyrodism).

2- زيادة في حجم البول.

3- زيادة الوزن.

4- Thiazide يمكن أن يقلل من طرح الليثيوم مما يزيد من سميته.

3. المهلوسات: Hallucinogens

وأهمها Lysergic acid Diethylemine (LSD)، حيث تسبب هذه الأدوية اضطرابات حادة جداً في الوظائف الدماغية.

ليس لهذه الأدوية أي استعمال علاجي وإنما تسبب الإدمان.

(LSD) يشكل النواة لقلويدات الايرغوت (Ergot alkaloids).

ثالثاً: المثبطات

1. المهدئات والمنومات Sedatives and Hypnotics

ليس هناك فرق أساسي بين المهدئ والمنوم، فالدواء يمكن أن يكون بجرعة معينة مهدئ وبجرعة أكبر منوم.

المنومات هي مثبطات للجهاز العصبي المركزي تثبط المنطقة الحسية الموجودة في القشرة فتسبب فقد الوعي، وأيضاً تثبط المنطقة الحركية الموجودة في القشرة لذلك تستعمل كمضادة للصرع أحياناً مثل Phenobarbitone.

تقسم المنومات والمهدئات حسب التصنيف الكيميائي إلى:

1- منومات من مشتقات الباريتييورات Barbiturates derivatives

2- منومات من غير مشتقات الباربيتورات Non- Barbiturates derivatives وهي:

أ- مجموعة Benzodiazepines مثل Alprazolam, Lorazepam, Diazepam, Clonazepam.

ب- كلورال هيدرات Chloral hydrate

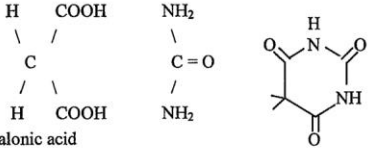
ج- البارالديهاد Paraldehyde

د- مشتقات Phenothiozines

وسندرس كل تصنيف على حدة.

❖ **Barbiturates الباريتييورات:**

يُعتبر من مشتقات الحمض الباربيتيوري (Barbituric acid) وقد تم تصنيعه عام (1903) من الحمض المالوني (Malonic acid) مع اليوريا (Urea)



Malonic acid

Urea

Barbituric acid

التغييرات الوظيفية على الكربون رقم 5 تؤثر على سرعة المفعول وطول المفعول (onset of action) و (Duration of action).

في حالة استبدال الأوكسجين بذرة كبريت يصبح لدينا ثيوبارتيورات Thiobarbiturates حيث يصبح الدواء أكثر ذائبية في الدهون فتزداد سرعته ويقصر مفعوله مثل Thiopental .

لذلك يمكن تقسيم الباريتيورات إلى:

أ- قصيرة المفعول جداً Ultrashort acting مثل **Thiopental** حيث يستعمل حقناً كحاث مع أدوية التخدير العام (Induction agent) ويُعطى مفعوله في خلال 20 ثانية ويستمر لمدة (5-10) دقائق فقط بسبب انتشاره السريع خارج الدماغ إلى الأعضاء الأخرى.

ب- قصيرة المفعول Short acting مثل **Hexobarbitone** و **Secobarbitla** يبقى مفعولها لمدة ساعتين تقريباً.

ج- متوسطة المفعول Intermediate acting مثل **Cyclobarbitone, pentobarbitone, Allobarbitone** ويستمر مفعولها لمدة 5 ساعات.

د- طويلة المفعول Long acting مثل: **Phenobarbitone ,Barbital** ويستمر مفعولها لمدة 8 ساعات.

وهي تستخدم كمضادة للتشنجات والصرع ومع أدوية خافضات الحرارة كما في Revanin "P" لمنع التشنجات المصاحبة للحرارة.

آلية عمل الـ Barbiturates:

غير معروفة تماماً ولكنها ترتبط بمستقبلات خاصة في الدماغ وتحث من عمل النواقل العصبية المثبطة (GABA).

الاستعمال العلاجي Therapeutic uses:

تستعمل مشتقات البابتييورات في الحالات التالية:

1. مهدئ ومنوم وليس لها تأثير مسكن للألم.
2. كأدوية حاثة مع أدوية التخدير العام (Induction agent).
3. في معالجة بعض أنواع حالات الصرع (epilepsy) مثل Phenobarbitone.

الآثار الجانبية Side effects:

1. تعمل الباربيتيورات على زيادة نشاط أنزيمات الكبد (enzym induction).

مما يجعلها تتداخل مع العديد من الأدوية حيث تعمل على زيادة استقلاب هذه الأدوية، لذلك يجب معايرة الجرعة لهذه الأدوية وخاصة الأدوية ذات المنسب العلاجي الصغير.

2. الجرعة العالية تسبب تثبيط التنفس (Respiratory depression) وهو من أهم أعراض التسمم بالباريتييروات، حيث إن المتسمم يموت نتيجة هبوط التنفس وليس من الدواء نفسه.
3. الاعتماد النفسي والجسماني وذلك سبب الحد من استعمال البابيتورات كمهدئ ومنوم.
4. تقلل من ضربات القلب والناتج القلبي وبالتالي خفض ضغط الدم.

❖ علاج التسمم بالباريتييورات: التنفس الصناعي ، قلونة البول حيث أن الدواء حامضي ويزداد طرحه بالبول القاعدي.

❖ **البنزوديازيبين Benzodiazepines:**

تمتاز هذه المجموعة من الأدوية عن الباربيتيورات بأنها أكثر أماناً وأقل إدماناً وآثاراً جانبية وأوسع استعمالاً حيث لها استعمالات عديدة منها:

1- مهدئ ومنوم.

2- مضادة للقلق Anxiolytic

3- مرخية مركزية للعضلات Centrally Muscle Relaxant

4- تعتبر من المطمئنات الصغرى Minor Tranquilizer(R).

5- مضادة للصرع مثل Valium Diazepam, **Clonazepam**

6- في معالجة اضطراب النظم القلبية (Tachycardia).

7- مهدئة لعصب المعدة والقولون مثل **Chloridazepoxide**.

8- تستعمل مع أدوية مضادات الاكتئاب.

آلية العمل :

نفس آلية عمل الباربيتيورات حيث تزيد من فعالية وعمل الـ GABA.

- هناك العديد من الأدوية تنتمي لمجموعة Benzodiazepines وهي تختلف عن بعضها بطول المفعول(Duration of action) والجدول التالي يبين بعض الأمثلة على هذه المجموعة :

Table Benzodiazepines used in train

Drug	Dose/day	Duration of action (approx)
Diazepam	4-30 mg	24 hours
Chloriazepoxide	30-60 mg	24 hours
Oxazepam	45-120 mg	12 hours
Lorazepam	1-4 mg	12 hours
Clonazepam	4-8 mg	24 hours
Clorazepate	15 mg	30 hours

الآثار الجانبية :

1- الآثار الجانبية عموما قليلة وغالبا ما تحدث في الجرعات العالية مثل اضطراب الرؤيا، نعاس ، عدم الحركات .

2 - الاحتمالية ممكنة الحدوث (Tolerance) حيث يصبح الدواء غير فعال إلا بجرعات عالية.

3- الإدمان ممكن الحدوث لذلك يجب عدم وقف الدواء فجأة بسبب حدوث أعراض انسحابية .

ملاحظة: يعطى كدواء Flumazenil كمضاد للبنزوديازيين (Benzodiazepine Antagonist) في حالة التسمم بهذه الأدوية.

4- الكحول ومضادات الاكتئاب نزيد من مفعول الـ Benzodiazepine.

❖ **Chloralhydrate**

- يُعطى فموياً على شكل كبسولات ويسبب النوم في خلال نصف ساعة.
- يعتبر Prodrug حيث يتحول في الكبد إلى المادة الفعالة التي لها التأثير المنوم (Trichloroethanol).

❖ **Paraldehyde:**

- يُعطى فموياً وحقناً.
- يستعمل للمرضى المدمنين على الكحول.
- بَطُل الآن استعماله بسبب طعمه السيئ وتخريشه للجهاز الهضمي ورائحته الكريهة.

❖ **Phenothiazines:**

- تستعمل كمطمئنات لدى (Major Tranquilizer).
- لها تأثير مهدئ ومنوم وتستعمل مضادة للتحسس ومضادة للقيء.
- لها تأثر مثبط للدوبامين.

❖ **Bromides أملاح البرومايد:**

- قديماً كانت تستعمل كمهدئ ومنوم، أما الآن فبطل استعمالها.

المسكنات Analgesics

- من المعروف أن الجهاز العصبي المركزي يستقبل العديد من الأعصاب القادمة من جميع أنحاء الجسم مثل الجلد والأعضاء الداخلية، في ظروف مرضية ما فإن الدماغ يفسر بعض السيالات العصبية القادمة إليه بالألم مما يُشعر المريض بإحساس غير مريح وهذا ما يُدعى بالألم.

لذلك يعتبر الألم هو المؤشر الأول لمرض ما وأحياناً يساعد على تشخيص المرض.

- ينتقل الألم بواسطة نواقل عصبية أهمها البروستاجلاندين.
- مسكنات الألم: أدوية تستعمل لإزالة الألم وهي تعمل بعدة آليات:

1. مسكنات ألم مركزية تعمل في الدماغ والحبل الشوكي وأهمها المسكنات المخدرة مثل قلويدات الافيون Opiate alkaloids
2. أدوية تثبط السيالات العصبية من منطقة الألم إلى الجهاز العصبي المركزي وبالتالي عدم الشعور بالألم وأهما أدوية التخدير الموضعي مثل Xylocaine.
3. مسكنات ألم مضادة للالتهابات غير سيترويدية (Non- Steroideal anti inflammatory Drugs (NSAID'S) وهي تثبط تصنيع البروستاجلاندين Inhibit prostaglandin synthesis.

أولاً: المسكنات المخدرة Narcotic analgesic

وأهمها قلويدات الأفيون (Opium alkaloids) مثل المورفين والهيروين والكوكايين Morphine, heroin, cocaine.

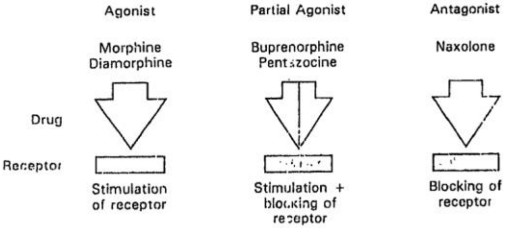
قلويدات الأفيون تستخلص من محافظ الخشخاش وخاصة المورفين والكودئين codiene والبابافرين papaverina والناركوتين Narcotine.

لهذه الأدوية تأثير مسكن قوي، استعملت قديماً وما زالت تستعمل بكثرة في الطب حتى الآن ولكنها تسبب الإدمان بسبب تاثيرها على الجهاز العصبي المركزي.

آلية العمل:

- يوجد في الدماغ مستقبلات خاصة، عند تنبيه هذه المستقبلات فإن السيالات العصبية الخاصة بالألم تثبط وبالتالي يخف الألم.
- يتم تنبيه هذه المستقبلات بواسطة مواد طبيعية في الدماغ أهمها الـ β-endorphins، Encephlein.
- قلويدات الأفيون تعمل نفس عمل هذه المواد حيث تنبه المستقبلات الدماغية فيخف الشعور بالألم.

الرسم التالي يبين ثلاثة طرق للارتباط مع هذه المستقبلات الدماغية:



Mode of action of opioid agonists, antagonists and partial agonists.

1- أدوية مقلدة تنبيه هذه المستقبلات (Agonist) مثل المورفين والهيروين.

2- أدوية مقلدة جزئياً (Partial agonist) مثل Buprenorphine, pentazocine, sosegen® وهي تستخدم مسكنة للألم وتمتاز عن المورفين بأنها لا تسبب الإدمان ولا تثبط التنفس وتعطى حقناً وتحت اللسان ولا تُعطى فموياً.

3- أدوية شالة ترتبط مع المستقبلات وتغلقها (Morphine antagonist) حيث تعكس هذه الأدوية عمل المورفين لذلك تستعمل في حالة التسمم بقلويدات الأفيون مثل النالوكسون (Naloxone) ويُسمى Nallorphine وليس لها تأثر مسكن.

قلويدات الافيون تقسم حسب تركيبها الكيماوي إلى قسمين:

1) مشتقات فينانثرين Phenanthrene derivalines وأهمها المورفين، كوداين، الثباين، **Morphine, Thebaine, codeine**.

2) مشتقات البنزين ايزوكينولين Benzylisoquinloine وأهمها:

البابافرين **Papaverine**

الناركوتين **narcotine**

النارسيين **Narceine**

الاستعمالات العامة لقلويدات الافيون:

1- مسكنة للآلام الشديدة مثل آلام السرطان والعمليات الجراحية.

2- مهدئة.

3- مهدئة ومثبطة لمركز السعال وخاصة الـ Codeine.

4- مضادة للاسهال لأنها تقلل من حركة الجهاز الهضمي فتسبب الإمساك.

5- تعطى قبل العمليات الجراحية كمهدئة.

❖ المورفين Morhpine

- يُعطى فموياً بجرعة (10 ملغم) أو حقناً بالوريد والعضل.
- يستقلب في الجهاز إلى مواد أخرى ذات فعالية مسكنة للألم.
- عند إعطائه حقناً فإنه يُعطي مفعولاً مسكناً سريعاً ويبقى مفعوله لمدة 4 ساعات.
- يخترق المشيمة ويؤثر على الجنين (يسبب تلف دماغ الجنين).
- يسبب الاحتمال لذلك يجب زيادة الجرعة الدوائية.
- يسبب الادمان بشكل كبير.

الآثار الدوائية للمورفين:

1- على الجهاز العصبي المركزي له تأثيرات، أحدهما مثبط والآخر منبه.

أ. التأثير المثبط:

1. يثبط الإحساس بالألم لذلك يستعمل كمسكن.
2. له تأثير مضاد للقلق والشعور بالنشوة (euphoria).
3. يثبط التنفس.
4. يثبط مركز السعال لذلك يستعمل مهدئ للسعال الجاف.

ب. التأثير المنبه:

1. ينبه مركز القيء في الدماغ لذلك يسبب قيء وغثيان.
2. يقبض حدقة العين ويضيقها بسبب تأثيره على العصب الثالث.
3. ينبه العصب التائه لذلك يبطئ النبض ويخفض ضغط الدم.

2- على الجهاز الهضمي:

يقلل من الحركة الدودية للأمعاء ويسبب الإمساك لذلك يستعمل أحياناً مضاداً للإسهال .

3- **على الجهاز البولي:**

يزيد من إفراز الهرمون المانع للإدرار (ADH) وبالتالي يقلل من حجم البول.

4- **يزيد من إفراز الهيستامين** وبالتالي يسبب تضيق القصبات الهوائية (Bronchoconstirction).

التسمم بالمورفين

الجرعة القاتلة من المورفين هي 200 ملغم ويكون سبب الموت هو هبوط التنفس أما أعراض التسمم بالمورفين فهي: ازرقاق الجلد، التعرق، تثبيط التنفس، تضيق حدقة العين (Pinpoint pupil).

علاج التسمم بالمورفين:

يعطى النالوكسون Naloxone كترياق في حالة التسمم بالمورفين.

ويدعى أيضا ًنالورفين أو نالين (Nallorphine) أو (Nalline).

❖ **Codeine الكودايين:** من مشتقات الأفيون الطبيعية.

- يعطى فموياً بجرعة (15-30 ملغم) كمهدئ للسعال الجاف.
- له تأثير مسكن للألم ولكن أضعف بكثير من المورفين.
- اقل إحداثاً للإدمان من المورفين وأقل اعراضاً جانبية.
- يستقلب في الكبد وجزء منه يتحول إلى مورفين.
- يُعطى بجرعة (.30-60 ملغم) كمضاد للاسهال.
- يُضاف منه جرعات صغيرة مع مسكنات الألم الضعيفة مثل الاسبرين والباراسيتامول في حالات الآلام الشديدة حيث تعطى التركيبة تأثيراً قويا كمسكن للألم.

❖ الهيروين Heroin (Diamorphine):

- يعتبر شبه تصنيعي حيث يُصنع من المورفين.
- اسرع وصولاً للجهاز العصبي المركزي من المورفين.
- يُعطى فموياً وحقناً.
- يتحول في الجسم إلى مورفين.
- يسبب الادمان والاحتمال.

المشتقات التصنيعية للمورفين Synthetic Morphine Derivatives

1) الميثادون Methadone:

- مسكن قوي مثل المورفين لكن الإدمان عليه أقل من المورفين.
- ولا يسبب النشوة والدوار.
- يُعطى حقناً وفموياً بجرعة (5-10) ملغم.
- يُعطى كبديل للمورفين للأشخاص المدمنين على المورفين.

2) بيثيدين Pethidine (Mepiridine)

- مشابه للاتروبين بتركيبه الكيماوي.
- يُعطى حقناً وفموياً.
- أقل مفعولاً من المورفين كمسكن ولكنه أقل تأثيراً على التنفس.
- لا يسبب الإمساك ولا يضيق حدقة العين.
- يسبب الادمان.
- مفعوله أقصر من المورفين (2-3)ساعات لذلك يستعمل في حالات الولادة لأنه لا يؤثر طويلاً على تنفس الجنين.

3) فنتانيل Fentanyl:

- له تأثير قوي كمسكن ومفعوله قصير.
- يستعمل بكثرة أثناء فترة العمليات الجراحية للمساعدة على الحث على التخدير ولكن بجرعات محددة بسبب تأثيره القوي المثبط للتنفس.

4) ديكستروبردبوكسيفين Dextropropoxyphene (Dolostop ®)

- يعطى فموياً مع الاسبرين أو الباراسيتامول (Somadril®).
- يسبب الادمان ويثبط التنفس وخاصة الجرعة الكبيرة منه.

5) ترامادول Tramadol

- مقلد جزئي للمورفين.
- مسكن قوي وأقل ادماناً من المورفين.

❖ مضادات المورفين:

1) النالوكسون (Naloxone)

- من مضادات قلويدات الافيون القديمة والتي تستعمل لعكس مفعول المورفين.
- يُعطى بجرعة (800ميكروغرام) حقناً كترياق في حالة التسمم بالمورفين.
- مفعوله قصير جداً (ساعة واحدة تقريباً) لذلك يجب إعادة الجرعة كلما استدعت الحاجة.

2) النالورفين Nalorphine (n-allyl morphine)

- يمتاز عن النالوكسون بأن مفعوله أطول (4 ساعات).
- يستخدم ليعكس مفعوله المورفين المثبط للتنفس.

ثانياً: مسكنات الألم غير المخدرة

(Non- Narcotic analysis)

(مضادات الالتهابات غير الستيرويدية)

Non- Sterodial anti-inflammatory drugs (NSAID'S)

- هذه مجموعة كبيرة من الأدوية تستعمل لتخفيف الآلام البسيطة والمتوسطة مثل الصداع، آلام الأسنان، آلام الروماتيزم، الآلام الدورة الشهرية.
- بالإضافة إلى تأثيرها المسكن للألم فإن لها تأثير مضاد للالتهابات الرئوية (anti-Inflammatory) وخافض للحرارة (antipyretic).
- الاسبرين (Aspirin) يعتبر الدواء المثالي والنوعي لهذه المجموعة وهو أقدمها وأشهرها.

❖ **آلية العمل:**

- تعمل (NSAID'S) على تثبيط انتاج البروستاجلاندين (Prostaglandins) وهو يعتبر من أهم نواقل الآلم والتي تسبب الأعراض الالتهابية (Inflammatory signs) مثل:

1) الحرارة (heat)
2) الانتفاخ (Swelling)
3) الألم (Pain)
4) الاحمرار (Redness)

- (Prostaglandins) هي مواد طبيعية تُصنع من حامض الاراكيدونيك (Arachidonic acid) بعد تحطم خلايا الجسم.
- هناك أنواع عديدة من البروستاجلاندين مثل PG_1, PG_2.... الخ.

وكل نوع له وظيفة فسيولوجية في الجسم:

من وظائف البروستاجلاندين PG_2:

1) نوع يعمل على تجميع الصفائح الدموية فيساعد على تخثر الدم.

2) نوع يساعد على توسيع القصبات الهوائية.

3) نوع يساعد على حدوث الالتهابات الرئوية (inflammation) ونقل الألم.

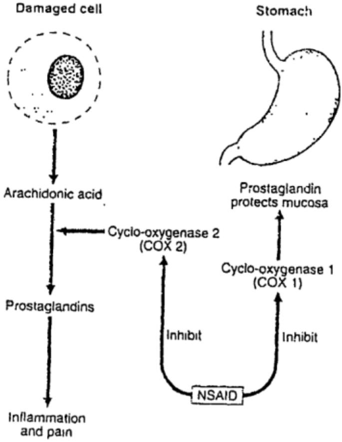
4) نوع يساعد على تقليل افراز حامض المعدة ويحميها.

5) نوع يساعد على انقباض عضلات الرحم فيساعد على الولادة.

الشكل التالي يمثل كيفية تصنيع البروستاجلاندين في الجسم ونوعان من الأنزيمات المهمة في تصنيع أنواعه المختلفة.

1- انزيم يدعى COX_1 وينتج PG الذي يقلل من إفراز حامض المعدة.

2- انزيم يدعى COX_2 وينتج PG المسؤول عن الألم والالتهابات الرئوية.



igure 9.6 The action of NSAIDs. Most NSAIDs inhibit OX 1 and COX 2 thus reducing inflammation, but also the rotective action of prostaglandin on the stomach lining. SAIDs which inhibit only COX 2 may be available soon.

❖ هناك مجموعتان من (NSAID'S) متوفرتان في الأسواق:

1- المجموعة القديمة وهي تثبط أنزيم (COX_1 ,COX_2) وبالتالي تثبط الألم ولكن أيضاً تؤذي المعدة وتسبب قرحة معوية.

ومن الأمثلة عليها:

الاسـبرين (**Aspirin**) ، اندوميثاسـين (Indomethacine) ، ايبوبروفـين (**Ibuprufen**) حامض ميفيناميك (**Mefenamic acid**).

2- المجموعة الجديدة وهي نوعية لأنها تثبط فقط أنزيم COX_2 (Selective inhibitor)

ويعتقد بأن ليس لها تأثر على المعدة:

مثل Rofecoxib, Celecoxib

(Vioxx ®) (Celebrex®)

❖ التصنيف الكيماوي لـ (**NSAID'S**):

1- مجموعة الساليسيلات Salicylates مثل:

Salicylamide, (A cetylsalicytic acid) (Aspirin)

2- مشتقات الـ Pyrazolone مثل Phenylbutazone

3- مشتقات الـ Propionic acid مثل:

Ketoprofen, Naproxen, Fanbrufen, Ibuprufen

4- مشتقات الـ Anthranilic acid مثل Flufenamic, Mefenamic acid

6- مشتقات الـ Acetic acid مثل Sulindac, Indomethacin.

7- مشتقات الـ Oxicam مثل Piroxicam.

* **Salicylate** الصفصاف:

- وأهمها الاسبرين (Acetylsalicylic acid) وأقدمها.

ومع ذلك لا يزال الإسبرين أكثر مسكنات الألم ومخفضات الحرارة ومضادات الالتهاب استعمالاً وفعالية بالرغم من وجود أدوية كثيرة وجديدة.

الاستعمالات العلاجية للاسبرين:

1) تسكين الألم Analgesic

- يمتص الاسبرين جيداً من الأمعاء ويطرح بسرعة من الكلية وجزء منه يستقلب في الكبد.
- يستعمل لتسكين الآلام المتوسطة والخفيفة مثل الآم الروماتيزم والاسنان ووجع الراس وآلام الانفلونزا.

2) خافض للحرارة Antipyretic

- يعمل الاسبرين على خفض حرارة الجسم المرتفعة بسرعة عن طريق تأثيره على مركز الحرارة في تحت المهاد (Hypothalamus) حيث يسبب التعرق للمريض.
- الاسبرين لا يخفض حرارة الجسم الطبيعية.

3) مضاد للالتهابات الرثوية (anti-inflammatory)

- يستعمل في آلام الروماتيزم بسبب تأثير المثبط لإنتاج الـ PG.

ملاحظة: حامض الساليسليك (Salicylic acid) يستعمل موضعياً كمادة حالة للكيراتين (Keratolytic) أما الـ Acetylsalicylic acid فهو الذي يستعمل كمسكن وخافض للحرارة.

4) مميع للدم كوقاية من التجلطات : 100 ملغم.

بسب تثبطه لتكوين الـ PG مما يؤدي إلى منع تجمع الصفائح الدموية فإن الاسبرين بجرعة (100 ملغم) وهي جرعة الأطفال (Baby aspirin) يستعمل كمميع للدم.

جرعات الاسبرين: يوجد في الأسواق الجرعات التالية من الاسبرين:

1- (300- 600) ملغم يومياً كمسكن للآلم (Releive pain).

2- (900 ملغم) كل 4 ساعات لمعالجة الآلام الرثوية المفصلية (anti-inflammatory).

3- (100 ملغم) يوميا (baby aspirin) كمميع للدم.

الآثار الجانبية للاسبرين:

بسبب تثبيطه لتكوين الـ PG يمكن للاسبرين أن يسبب مايلي:

1) بجرعات كبيرة يسبب الاسبرين طنينا في الأذن، وضعفا في السمع حيث إنه يؤثر على العصب الثامن.

2) تخريش للمعدة وقد يؤدي لنزف معدي حتى لو أعطي حقنا.

3) سمية على الكبد.

4) يسبب تضيقا للقصبات الهوائية (Bronchoconstriction) وبالتالي يجب عدم إعطائه لمرضى الربو.

ملاحظات:

1- هناك بعض المستحضرات في الأسواق مثل الـ ® Bufferin حيث يعطى مضاد حموضة مع الاسبرين حتى يقلل من آثار الاسبرين على المعدة.

2- في حالة التسمم الحاد بالاسبرين يفضل قلونة البول حتى يزيد من اطراح الاسبرين.

3- ينصح بعدم إعطاء الأطفال دون سن الـ 12 عاما الاسبرين لأنه يسبب ما يسمى Rey's syndrom* (متلازمة راي).

4- يزيد الاسبرين من طرح حمض البول (uric acid) ولكن لا يستعمل لمعالجة النقرس.

5- يرتبط بنسبة كبيرة مع بروتينات الدم لذا يجب أخذ الحذر عند إعطائه مع أدوية مثل الوارفرين والديجوكسين.

---

* Ray's syndram: مجموعة من الأعراض تسبب تلفا في الكبد ثم الغيبوبة وقد تؤدي إلى الوفاة.

❖ **Phenylbutazone**

- من مشتقات Pyrazolone
- سميته الشديدة قللت من استعماله ويُقتصر استعماله في الحالات الضرورية.
- مـن آثـار الجانبيـة تثبيـط نخـاع العظـم ويسـبب نـدرة كريـات الـدم المحببة (Agranulocytosis)، قرحة معوية ، وذمة.

❖ **ايبوبروفين Ibuprofen:**

- تخريشه للمعدة أقل من الاسبرين.
- يمتص جيداً من المعدة ويُعطى بجرعة 200، 400، 600، 800 ملغم.
- مثل الاسبرين له تأثير مسكن وخافض للحرارة.

❖ **نابروكسين Naproxen :**

- يعطى فموياً ويوجد منه تحاميل شرجية.
- لا يُعطى للحوامل والأطفال دون السنتين.

❖ **ديكلوفيناك Na Diclofenac Na (® Voltaren).**

- من مشتقات Arylacetic acid
- يُعتبر الآن من أشهر الأدوية المستعملة كمسكنة وخافضة للحرارة.
- يمتص جيداً من المعدة ويوجد أشكال صيدلانية عديدة منها:
- حبوب 50 ملغم، 100 ملغم.
- حقن بالعضل 75 ملغم.
- تحامل شرجية 50، 100 ملغم و 12.5 ملغم (خافض للحرارة للأطفال).
- جل مستحلب (emulgel).

❖ **حامض الميفيناميك Mefenamic acid (Ponstan®)**

- مسكن قوي وخافض للحرارة يستعمل مسكن لآلام الأسنان والدورة الشهرية.

- جرعته 250 ، 500 ملغم فموياً.

الجدول التالي يبين بعض المسكنات ومضادات الالتهاب خافضة الحرارة NSAID'S

Drug	Trades name	Approximate dose	Side- effects and special features
Azapropazone	Rheumox	600 mg –1.2 g daily (600 lmg daily in elderly patients)	High incidence of adverse effects Use only if other NSAID'S are unsatisfactory
Diclofenqc	Voltarine	25-50 mg t.d.s	Indigestion, avoid in peptic ulceration. Rashes. Can be given by i.m. injection
Fenoprofen	Fenopron	300-600 mg t.d.s or q.d.s	Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes
Flurbiprofen	Forben	50 mg t.d.s or q.d.s	Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes
Ibuprofen	Brufen Advel	400 mg t.d.s or q.d.s	Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes, Low incidence of side-

Drug	Trades name	Approximate dose	Side- effects and special features
			effects but not so as some of the group. Now available without prescription
Ketoprofen	Orudis	50 mg 2-4 times daily	Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes
Meloxicam	Mobic	7.5-15 mg daily	
Nabumetone	Reliflex	1-2g daily	Converted to active metabolite
Naproxen	Proxen	250-500 mg b.d	Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes Twice daily dosage
Piroxicam	Feldene	20 mg once daily	Indigestion , avoid in peptic ulceration Once daily dosage
Sulindac	Clinoral	100-200 mg twice daily with food	Rapidly converted to active metabolite into Indigestion , avoid in peptic ulceration Rashes Dizziness.

❖ مثبطات COX_2 النوعية Selective COX_2 inhibitor

1) **Meloxicam** (**Mobic®**).

- يعطى فموياً وحقناً بجرعة 7.5 ، 15 ملغم مرة واحدة يومياً.
- تأثير على المعدة أقل بكثير من الاسبرين.
- يستعمل كمسكن لآلام المفاصل الرثوية.

2) روفيكوكسيب **Rofecoxib** (**Vioxx®**)

- جرعته الفموية 100 ، 200 ملغم يومياً.
- يعتقد بأن ليس له تأثير على المعدة.

❖ **المسكنات من مشتقات باراامينوفينول Paraminophenol**

وأهمها:

البارا سيتامول ، Phenacetin

❖ **البارا سيتامول Paracetamol ® ويدعى الـ Acetamenophen**

- لا يُعتبر من مشتقات الـ NSAID'S لأنه ليس له تأثير مضاد للالتهابات وإنما يستعمل كمسكن وخافض للحرارة فقط.
- يُعتبر آمن جداً وليس له تأثير على المعدة أو الصفائح الدموية.
- تأثيره المثبط للبروستاجلاندين بسيط ولكن تاثيره المسكن عن طريق الجهاز العصبي المركزي.
- يُعطى فموياً بجرعة (500-100 ملغم) كل 4-6 ساعات.
- ليس له تأثير قوي في الالتهابات الروماتيزمية.
- آمن جداً للاطفال والحوامل.
- جرعاته العالية جداً (أكثر من 10 غم) تحطم الكبد.

الأدوية المستخدمة في علاج النقرس Anti Gout Drugs

❖ النقرس : Gout

هو خلل وظيفي في بعض عمليات الاستقلاب خاصة استقلاب البروتينات حيث هناك زيادة في كمية حامض البول (uric acid) بسبب :

1- زيادة في إنتاج حامض البول.

2- أو نقصان في طرحه عن طريق الكلى.

- نسبة حامض البول الطبيعية في الدم هي (1-7) ملغم٪.

- الكمية الزائد من حامض البول تترسب على شكل ملح في المفاصل وخاصة اصبع الرجل الكبير.

❖ **مضادات النقرس (Anti Gout) هي أدوية تعمل بإحدى الطرق التالية:**

1- تخفيف الآلام الحادة بواسطة أدوية مثل : Colchicine , NSAID'S

2- أدوية تقلل من كمية حامض البول في الدم وهي نوعان:

أ- أدوية تزيد من طرح حامض البول (uricosuric drugs) مثل: sulphinpyrazone, Probencid.

ب- أدوية تقلل من إنتاج حامض البول مثل:

اللوبيورينول **Allopurinol**.

ملاحظة: في علاج النقرس عادة يُعطى مسكن مع دواء يقلل من حامض البول.

❖ **Colchicine**:-

- قلويد نحصل عليه من جذامير وبذور اللحلاح الخريفي.

- ليس مسكن (not analgesic) ولكن له تأثير مزيل لآلام النقرس فقط.
- آلية عمله غير معروفة ولكن يعتقد بأن له تأثير مضاد للالتهابات (anti-inflammatory) في الخلايا المصابة بالنقرس.

- **الاستعمالات العلاجية:**

1- مضاد لآلام النقرس بجرعة 1 ملغم.
2- يستعمل في امراض المناعة الذاتية مثل مرض البحر الأبيض المتوسط (Mediterranean disease).
3- له تأثيره مضاد لانقسام الخلايا السرطانية لذلك يصنف من المواد السامة.

ملاحظة: [لا يعطى للحوامل حيث يؤثر على الانقسامات الخلوية في الأجنة وتؤدي إلى التشوهات].

- **التأثيرات الجانبية:**

غثيان، قيء، اسهال، مغص.

❖ **Probencid:**

- يعمل على زيادة طرح حامض البول بواسطة الكلى.
- يُعطى فموياً بجرعة 5 ملغم.
- **استعمالاته العلاجية:**

1. في علاج النقرس.
2. لإطالة مفعول البنسلين في الجسم حيث يُفرز بشكل كبير من الأنابيب الكلوية فينافس البنسلين على ذلك فيقل طرح البنسلين ويبقى في الجسم.

- **الآثار الجانبية:** قليلة ونادرة مثل الاضطرابات الهضمية والحساسية.

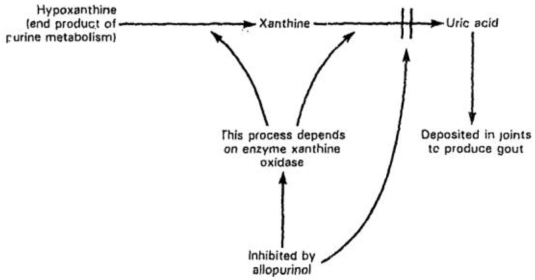
❖ **Sulphinpyrozone:**

- أيضاً يزيد من طرح حامض البول.

- جرعته 100 ملغم فموياً.

❖ **Allopurionl (Zyloric®)**.

- يقلل من إنتاج حامض البول في الجسم عن طريق تثبيط انزيم Xanthine oxidaze المهم لتكوين حامض البول حسب المعادلة التالية:



- يُعطى فموياً بجرعة 100 ملغم و 300 ملغم.

- **الآثار الجانبية** : قليلة الحدوث مثل التحسس واضطرابات هضمية.

أدوية التخدير Anesthetic Drugs

وتقسم إلى قسمين:

1- أدوية التخدير الموضعي Local anesthetics

2- أدوية التخدير العام General anesthetics

1- أدوية التخدير الموضعي Local anesthetics

-بدأ أول استعمال لأدوية التخدير الموضعي بالعمليات الجراحية عام 1884 باستخدام الكوكايين Cocaine.

- هي أدوية عكوسة تثبط التوصيل في الأعصاب الحركية والحسية وبتراكيز كافية فإنها تغلق هذا التوصيل في مناطق محددة من الجسم بدون فقدان الوعي.

❖ **طرق إعطاء أدوية التخدير الموضعي:**

1- استخدام مباشر للأغشية المخاطية.

2- استخدام مباشر على الجلد.

3- تحت الجلد intradermal inj

4- بالحقن حول جذور الأعصاب والمناطق المحيطة مثل تخدير الأسنان أو في السائل النخاعي الشوكي.

5- بالتسريب الوريدي (infusion) ويكون بشكل بطيء .

❖ يجب إعطاء الأدرينالين الذي يضيق الأوعية الدموية لأن العديد من أدوية التخدير الموضعي لها تأثير موسع للأوعية الدموية مما يساعد على إزاحتها من منطقة التخدير فيقل مفعولها. (بمعنى أن الأدرينالين سوف يطيل من مفعول أدوية التخدير الموضعي).

❖ بتراكيز قليلة تعمل أدوية التخدير الموضعي كمسكنة بدون تثبيط التوصيل العصبي.

❖ آلية العمل:

- هذه الأدوية تثبط التوصيل العصبي عن طريق ارتباطها مع مستقبلات في غشاء الخلية العصبية فيمنع مرور ايونات الصوديوم.
- الألياف في الجذور العصبية تتأثر بحسب حجمها فالالياف الصغيرة تتأثر أولاً ثم الأكبر والأكبر.
- في البداية هذه الأدوية تنبه الجهاز العصبي المركزي ثم تثبطه.

الآثار الجانبية لأدوية التخدير الموضعي:

تكون الآثار الجانبية خطيرة إذا دخل الدواء بتراكيز عالية إلى الدم حيث يسبب:

1- اختلاجات بسبب تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي وإذا لم تُعالج يمكن أن تثبط التنفس ثم الموت.

2- قيء، غثيان، اضطرابات هضمية.

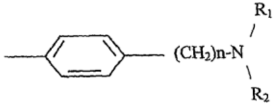
3- هبوط في الجهاز القلبي الوعائي وانهيار الدورة الدموية في حالة وصول الدواء بكميات كبيرة إلى الدم.

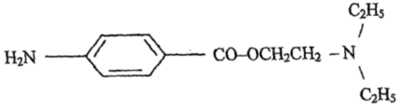
4- تلف الألياف والأعصاب بشكل دائم أحياناً.

❖ الخواص الكيميائية لأدوية التخدير الموضعي:

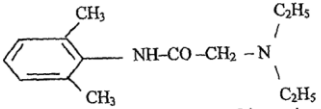
- هذه الأدوية في العادة تحتوي في تركيبها الكيميائي الخواص التالية:

1. مجموعة محبة للماء وهي مجموعة الأمين.
2. مجموعة كربونية وسطية.
3. مجموعة محبة للدهون وهي حلقات بنزين.





Procaine



Lignocaine

❖ سنقوم بدراسة بعض أدوية التخدير الموضعي:

1) الكوكايين Cocaine:

- أقدم دواء استعمل كمخدر موضعي.
- قلويد نباتي يستخرج من أوراق الكوكا.
- هو المخدر الموضعي الوحيد الذي لا يحتاج إلى إضافة الادرينالين لتضييق الأوعية الدموية لأنه هو نفسه مقلد للودي يعمل على تضييق الأوعية الدموية.
- لا يستعمل حقناً وإنما سطحياً لأنه سام جداً.
- يعمل على توسيع حدقة العين ويسبب الإدمان وخفقان في القلب.

2) بروكائين Procaine:

- مخدر موضعي لا يستعمل سطحياً لأنه لا يمتص.
- يستقلب بسرعة في الدم وهذا ما يقلل من سميته في حالة الجرعة العالية منه ($0.7\ min \approx t½$).

3) ليدوكائين (Lignocaine, Xylocaine, Lidocaine)

- من أشهر الأدوية التي تستعمل حالياً كمخدر موضعي بسبب مفعوله السريع وطول مفعوله (1-2 ساعة) لأن توسيعه للأوعية الدموية اقل من غيره.
- إذا استعمل الأدرينالين معه فإنه يطول مفعوله أكثر.
- مستحضراته الصيدلانية كثيرة منها بخاخ، مرهم، محلول للحقن.
- يستخدم أيضاً كمضاد لاضطرابات النظم القلبية.

4) تتراكائين Tetracaine:

- له مفعول أبطئ ولكن أطول.
- لا يُعطى حقناً بسبب سميته العالية. فقط يُعطى سطحياً.

5) بريلوكائين Prilocaine:

- يدوم مفعوله أكثر من الليدوكائين وهو أقل سمية منه لذلك يستخدم بكثرة في حالات الحقن.

6) إيملا (Emla cream)

- هو عبارة عن خليط من 2.5٪ ليدوكائين، 2.5٪ بريلوكائين، يستخدم كمخدر سطحي قوي جداً.

❖ مواصفات المخدر الموضعي المثالي:

1- السمية المنخفضة.
2- حد أدنى من التخريش.
3- تضيق الأوعية الدموية.
4- الفعالية السطحية أو بالرزق.
5- التأثير الرجعي.
6- مفعوله سريع ويستمر لفترة كافية.

2. أدوية التخدير العام General anesthetics

- أول ما استخدمت هذه الأدوية عام 1842 في عملية خلع أسنان في الولايات المتحدة الأمريكية. حيث استعمل الايثر (ether) والذي ما زال يستعمل حتى يومنا هذا.
- أدوية التخدير العام:
- هي أدوية مثبطة للجهاز العصبي المركزي تسبب فقد الإحساس والوعي وارتخاء العضلات وفقدان الإنعكاسات الطبيعية.
- تثبط المنطقة الحسية والحركية في قشرة المخ، كما تثبط الانعكاسات التي تنشأ عن تنبيه الحبل الشوكي ثم تثبط المراكز الحيوية في النخاع المستطيل مثل مركز القلب والتنفس وهذا الترتيب مهم جداً في عمليات التخدير العام.

❖ تصنيف أدوية التخدير العامة حسب طريقة تعاطيها:

1) أدوية تخدير بالاستنشاق Inhalation anesthetics وتقسم إلى قسمين:

أ- سوائل طيارة مثل Diethylether, Chloroform, Halothane, Ethylchloride, Enflurane, Fluroxene, Methoxyflurane, Trichloroethylene.

ب- غازات مثل: Nitrous oxide , Ethylene, Cyclopropane.

2) أدوية تخدير وريدية Intravenous anesthetics ومنها:

أ- الباربتيورات قصيرة المفعول جداً مثل: Theopental

ب- غير باربيتيورات Non- Barbiturates مثل: Ketamine وبعض مشتقات الـ Benzodiazepines.

❖ أوكسيد النيتروز Nitrous Oxide N_2O:

- ويسمى بالغاز الضاحك لأن المرضى أثناء استعماله قد يصابون بالهستيريا نتيجة تشنج عضلة الفك العلوي وارتخاء الفك السفلي.

- هو غاز غير قابل للاشتعال، غير مهيج وله رائحة لطيفة.
- له تأثير مسكن قوي حتى بجرعات صغيرة.
- مفعوله سريع جداً (20-30) ثانية واستعادة الوعي سريعة أيضاً (2-3) دقائق.
- يسبب أعراض الاختناق ولذلك يستعمل معه الأوكسجين أثناء التخدير.
- يستخدم مع غيره من أدوية التخدير الوريدية.

❖ هالوثان : **Halothane**.

اينفلوران : **Enflurane**.

ايزوفلوران : **Isoflurane**.

- تعتبر من أدوية التخدير الهيدروكربونية المهلجنة ولها نفس الفعالية تقريباً.
- هي سوائل طيارة يُخلط معها الأوكسجين وأكسيد النيتروز في جهاز خاص له القدرة على إعطاء تراكيز معينة من الخليط.
- ليس لها تأثير مسكن بجرعات قليلة على عكس أكسيد النيتروز.
- الهالوثان أقدم المجموعة ولكنه يسبب اضطرابات في النظم القلبية لذلك فإن الايزوفلوران الذي ليس له تاثير على القلب حالياً هو المستعمل.

❖ الكلوروفورم $CHCl_3$:

- سائل متطاير وعند تعرضه للهواء والضوء يتحلل إلى الفوسجين Phosgene شديد السمية.
- يُعد الكلوروفورم اقوى وأكثر سمية من أي مخدر عام. لذلك لم يعد يستعمل.

❖ الايثر **Diethylether**:

$C_2H_5OC_2H_5$

- سائل طيار قابل للاشتعال والانفجار ومخرش لمخاطية التنفس ويزيد من افراز اللعاب وإفرازات الجهاز التنفسي لذلك يجب استخدام الاتروبين قبل استعماله.

- يعمل على بسط العضلات لذلك يمكن استخدامه بدون باسط للعضلات.

❖ **الكتامين (Ketamine) (Ketalar ®)**

- يُعتبر من أدوية التخدير الوريدية التي تستعمل بشكل شائع جداً حالياً.
- يُعطى حقناً بالوريد أو العضل.
- له تأثير مسكن قوي ويمتاز عن الأدوية الأخرى بأن المريض يبدو كأنه يحلم ونصف فاقد للوعي وهو في الحقيقة غير واع لما حوله.
- لا يؤثر على عضلات التنفس لذلك يمكن استعماله لدى الأطفال.
- يسبب ارتفاع في ضغط الدم ويمكن أن يسبب الهلوسة أثناء استعادة الوعي.

❖ **ملاحظة هامة:**

هناك مجموعة من الأدوية تُعطى قبل إجراء العمليات الجراحية واستعمال أدوية التخدير العامة منها:

1- المسكنات المخدرة Narcotic analgesic.

2- مرخيات العضلات Muscle Relaxants.

3- المهدئات مثل Diazepam.

4- مضادات الاستيل كولين (Anticholinergic) حيث تقل من الإفرازات الجسمية مثل اللعاب، إفرازات القصبات الهوائية.

الأدوية المعالجة للأمراض النفسية
(المطمئنات النفسية)
Tranquilizers (Drugs used in psychiatry)

مقدمة:

الأمراض النفسية هي اعتلال كيميائي في النواقل العصبية في الدماغ.

- جزء من طبيعة هذا الاعتلال معروفة والجزء الآخر غير معروفة.
- الأمراض النفسية على الأغلب تؤدي إلى تغيير في سلوك الإنسان وهي نوعان:

1- أمراض ذهانية Psychosis

حيث يكون المريض غير متعايشٍ مع حالته المرضية ولا يتقبل مرضه حتى أنه يرفض زيارة الطبيب أحياناً مثل:

- الجنون Mania.
- جنون العظمة Paranoia.
- انفصام الشخصية Schizophrenia.
- الاكتئاب الجنوني Manic depression.

* الأمراض الذهانية تُعالج بواسطة مجموعة من الأدوية تدعى المطمئنات الكبرى (Major tranquilizers).

2- أمراض عصابية Neurosis

حيث يدرك المريض بحالته وهو الذي يلجأ للطبيب مثل :

- القلق anxiety.

- الوسواس obsession.

- الخوف Phobia.

* الأمراض العصابية تُعالج بواسطة مجموعة من الأدوية تُدعى المطمئنات الصغرى (minor Tranquilizers).

* **المطمئنات : Tranquilizers**

هي مجموعة من أدوية الأمراض النفسية وهي مثبطات للجهاز العصبي المركزي حيث أنها تقلل النشاط العضوي للإنسان وهي تؤثر بالدرجة الأولى في تصرف الإنسان تجاه الوسط المحيط به فتجعله لا يكترث به.

تختلف المطمئنات عن المهدئات والمنومات مثل الـ Barbiturates بأنها لا تسبب النوم وحتى إذا نام الإنسان بتأثير المطمئن فإن إيقاظه يكون سهلاً.

1- المطمئنات الكبرى (مضادات الذهان):

Major Tranquilizers (Neuroleptics)

ومنها:

أ. مشتقات الفينوثيازين Phenothiazines.

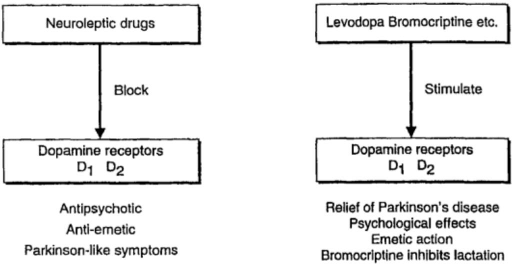
ب. مشتقات الثيوزانثين thioxanthenes derivatives.

جـ. مشتقات البيوترفينون Butyrophenones derivatives.

د. متفرقات Miscillaeons مثل **Pimozide** ، **Sulpirides**.

* **آلية العمل:** غير معروفة تماماً لكنها تغلق عمل مستقبلات الدوبامين المختلفة في الدماغ.

الرسم التالي يوضح عمل هذه الأدوية وهو عكس عمل الأدوية المضادة للباركنسون المنشطة لمستقبلات الدوبامين.



Effect of drugs on dopamine receptors in the brain. The exact part played by D_1 and D_2 receptors and other subgroups is not known.

Phenothiaziens .1:

* **الاستعمالات العلاجية:**

1. مضادة للذهان وتقلل من الهلوسة والهيجان، لذلك تفيد في علاج انفصام الشخصية بشكل خاص.
2. لها تأثير مهدئ مع شعور بالانفصال عن المحيط الخارجي والمشاكل.
3. العديد من هذه الأدوية له تأثير مضاد للقيء (antiemetic).
4. **Chlorpromazine** له تأثير مضاد للحزقة (hiccup).
5. لها تأثير مضاد للاسيتل كولين (Anticholinergic).
6. لها تأثير مثبط للدوبامين لذلك يمكن أن تزيد من البرولاكتين، وبعضها يستخدم كمدر للحليب.

7. بسبب تأثيرها مثبط للدوبامين فإن معظمها يسبب أعراض شبيهة بداء باكنسون.

8- promethazine له تأثير مضاد للهيستامين.

معظمها يعطى فموياً وتستقلب بنسبة كبيرة في الكبد.

الجدول التالي يبين بعض الأمثلة على مشتقات الـ Phenothiazines.

Name	Trade name	Salient feature	Dose (24hour)
Group I—sedative			
Chlorpromazine	Largactil	Widely used as a sedative in confused patients. Occasionally as an anti-emetic or in the anxious	50-300 mg orally. Can be given by injection.
Promazine	Sparine	Weaker than chlorpromazine, otherwise similar	50- 400 mg orally
Group II—moderately sedative, less extrapyramidal effect			
Thioridazine	Melleril	Useful in agitated elderly patients.Can cause retinal damage	150-600 mg orally
Group III—less sedative, marked extrapyramidal effects			
Prochlorperazine	Stemetil	Used for vomiting and vertigo	75-15mg orally. Can be given by injection
Trifluoperazine	Stelazine	Used for depot injection in schizophrenia	5-15 mg orally.
Fluphenazine	Modecate	Used by injection for short-term management	12.5- 100 mg as a single dose deep intramuscular every 35-14 days
Zuclopenthixol acetate	Clopixol		50- 150 mg i.m.

"These doses are only an approximate range. Low doses should be used in the elderly

* **الآثار الجانبية:**

1- اليرقان Jaundice.

2- أعراض مشابهة لداء باكنسون مثل الزلز (تململ وهيجان) Akathisia وعسر الحركة (Dyskinesia).

3- قلة عدد كريات الدم البيضاء.

4- تحسس جلدي ضوئي (Skin photosensitivity).

5- انخفاض ضغط الدم بسبب إغلاقها لمستقبلات α الادرينالية.

6- زيادة الوزن والتثدي عند الرجال.

2. مشتقات الـ Thioxanthenes:

نفس مفعول الـphenothiazines حيث تستعمل لمعالجة أمراض الذهان مثل انفصام الشخصية ولها تأثير مضاد للقيء ولكنها أقل تهدئة منها، مثل: **Flupentixol** ويعطى بالحقن العضلي طويل المفعول (Depot)أو فمويا (Clopixol ®).

3. مشتقات الـ Butyrophenones:

لها نفس تأثير الـ Phenothiazines ولكن تأثيرها المهدئ أقل ومنها:

أ. **Haloperidol** (Haldol ®):

يعطى فموياً وحقناً بجرعة ($\frac{1}{2}$ - 2) ملغم 3 مرات يومياً، ويمكن زيادة الجرعة في بعض الحالات.

ب. Droperidol:

يُعطى فموياً وحقناً ومفعوله أسرع من Haloperidol.

4. متفرقات مثل:

أ. **Pimozide:**

يمتاز بأن مفعوله أطول من غيره ولكن آثاره الجانبية كثيرة ويسبب

اضطرابات النظم القلبية.

ب. **Sulpiride**:

- له تأثير قوي مضاد للدوبامين ومضاد للقيء وفي الفترة الأخيرة سُحب من الأسواق.

2- المطمئنات الصغرى Minor Tranquilizers

(مضادات العصاب) (Anxiolytic Drugs)

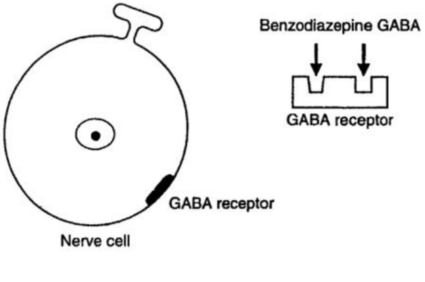
وأهمها: 1- مشتقات الـ Benzodiazepines.

2- **Meprobamate**

- مضادات العصاب تسبب الاعتياد بينما مضادات الذهان لا تسبب الاعتياد والإدمان.

- آلية عمل مضادات العصاب:

تزيد من نشاط وعمل GABA حيث أن مستقبلات GABA وهذه الأدوية متشابهة إلى حد كبير مما يؤدي إلى التهدئة وربما النوم، والرسم التالي يوضح ذلك.



وقد ذكرنا سابقاً شرحاً كاملاً عن مشتقات البنزوديازبين.

أما الـ Meprobamate فهي أولى الأدوية من مضادات العصاب ولكن الآن حلت محلها أدوية الـ Benzodiazepines.

الجدول التالي يوضح بعض مشتقات الـ Benzodiazepines المستعملة كمضادة للعصاب

Table 12.3 Benzodiazepines used as tranquilizers

Drug	Dose/day	Duration of action	Special features
Diazepam	30–4mg	24hours	Can be used i.v. in status epilepticus
Chlordiazepoxide	30-60mg	24hours	
Oxazepam	45- 120 mg	12 hours	
Lorazepam	1-4 mg	12 hours	May be more liable to cause dependence
Clonazepam	4-8 mg	24 hours	Largely used in epilepsy
Clorazepate	15mg	30 hours	

الأدوية المسكنة لآلام الشقيقة (الصداع النصفي)

Drugs used in Migraine

مقدمة:

الصداع النصفي هو حالة متكررة من آلام الرأس المتوسطة والشديدة في منطقة واحدة من الرأس اليمنى أو اليسرى ويمكن أن يصاحبه قيء واضطراب في الرؤيا.

الصداع المصاحب للشقيقة يكون بسبب زيادة في نشاط العصب ثلاثي التوأم (trigemimal nerve) والذي يؤدي إلى إفراز مواد توسع الأوعية الدموية في الدماغ وبالتالي الصداع.

زيادة نشاط وإثارة مستقبلات (5-HT) **Hydroxytryptamine** -5 في الدماغ يؤدي إلى تضييق الأوعية الدموية وبالتالي تخفيف حدة الألم في حالة الصداع النصفي.

المعالجة:

1- مسكنات الألم مثل paracetamol، **NSAID'S**.

2- مقلدات مستقبلات (5-HT) التي تضيق الأوعية الدموية فتخفف من الصداع مثل:

(imigrain ®) **sumatriptan** ويعطى فموياً وحقناً بجرعة (500-100ملغم).

3- مشتقات الايرغوت ergot:

مثل **ergotamine** وهي شالة لمستقبلات α الأدرينالية فتضيق الأوعية الدموية فتعين في علاج الشقيقة.

4- مغلقات مستقبلات β ‏(β- Blockers):

وأهمها propranolol حيث يعمل على تخفيف من توسع الأوعية الدموية وبالتالي يلعب دوراً مهماً في علاج الشقيقة.

ويجب عدم إعطائها مع مشتقات الايرغوت

5- Pizotifen: ‏(Sandomigrain®)

من مضادات الهيستامين، له تأثير مقلد لمستقبلات 5-HT ويجب إعطائه لفترة طويلة حتى يعطي مفعوله.

ومن آثاره الجانبية أنه فاتح للشهية.

- جرعته ($\frac{1}{2}$ - 1) ملغم مرة يومياً

الوحدة السابعة

الأدوية المؤثرة على الوظائف الحركية

الوحدة السابعة
الأدوية المؤثرة على الوظائف الحركية

❖ سندرس في هذه الوحدة مجموعات الأدوية التالية:

1) مضادات الصرع Antiepileptic drugs.
2) مضادات داء باركنسون Antiparkinsons drugs.
3) مرخيات العضلات Skeletal Muscle Relaxants.

مضادات الصرع

(Anticonvulsants) antiepileptic drugs

- الصرع هو عبارة عن تفريغ كهربائي في توصيلات الخلايا العصبية في الدماغ (electrical discharge in the brian) .

- ينتج عن الصرع نوبات من التشنج مع فقدان للتوازن الحركي والوعي وأحياناً الغيبوية وغالباً ما تكون النوبات على فترات متكررة وبنمط معين..

- **أسباب الصرع**: قد ينتج الصرع عن عدة أسباب منها:

1- عوامل وراثية.

2- عوامل أثناء الولادة مثل انقطاع التنفس عن الجنين أثناء الولادة.

3- التهاب الدماغ والحمى الشديدة.

4- حوادث واصابات الرأس والدماغ.

5- أورام الدماغ.

6- اضطرابات استقلابية وغذائية.

أنواع الصراع: (Convulsant = Seizure = epilepsy).

1) **الصرع الكبير** Generalized epilepsy (grand mal)

Or (Tonic – clonic seizure)

وهو أكثر الأنواع شيوعاً، ويحدث التفريغ الكهربائي هنا في كل منطقة القشرة حيث يتميز بتصلب الأطراف العليا والسفلى (Tonic - clonic) ثم زبد في الفم وتوسع حدقة العين وتسارع ضربات القلب وعادة تستمر لعدة دقائق.

2) **الصرع الصغير:** (Petitmal)

ويحدث في الأطفال أكثر من الكبار، ويكون التفريغ الكهربائي محدداً في منطقة صغيرة وينتج عنه حركات غير إرادية لحظية بدون فقدان للوعي.

3) **الصرع البؤري** (Jacksonian) focal seizure.

ويكون التفريغ الكهربائي في منطقة صغيرة من القشرة وقد ينتج عنه تقلصات حركية وقد يستمر دقائق قليلة أو كثيرة.

4) **الصرع النفسي الحركي** Psychomotor seizure:

ويشمل التفريغ الكهربائي منطقة الفص الصدغي (Temporal lobe) وهي المسؤولة عن المزاج.

- وهناك أنواع أخرى من الصرع، وليس هناك دواء يشفي جميع هذه الأنواع بل يعتمد اختيار الدواء على نوع الصرع وعلى استجابة المريض.

❖ **مضادات الصرع** (Anticonvulsant drugs):

- هناك أنواع عديدة من الأدوية تستعمل لمعالجة حالات الصرع (Attack) أو لمنعها ولكن الأفضل هو استعمال دواء منفرد في البداية وإذا لم يستجب المريض يمكن إعطاءه أكثر من نوع.

- الجرعة من أي دواء يجب أن تكون قليلة بداية ثم تزداد تدريجياً بحسب التحكم بحالة الصرع وظهور الأعراض السمية.

❖ **تصنيف مضادات الصرع:**

1) **مشتقات الباربتيورات** Barbiturates

وأهمها Primidone, phenobarbitone:

❖ **Phenobarbitone**:

- يمتص ببطء من المعدة ويستمر مفعوله لمدة 12 ساعة.
- يستعمل في معالجة الصرع الكبير وأنواع أخرى من الصرع.
- جرعته 15 ، 30 ، 60 ملغم، يبدأ بجرعة صغيرة ثم تزداد تدريجياً.
- آثاره الجانبية: عديدة مثل دوخة، غثيان، منشط لأنزيمات الكبد لذلك يتعارض مع العديد من الأدوية حيث يقلل من مفعولها.

❖ **Primidone**:

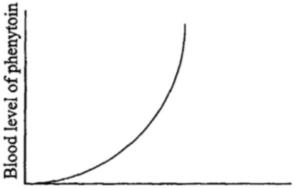
- نفس مفعول الـ Phenobarbitone ويستعمل لمعالجة الصرع الكبير.
- يجب عدم إعطائه مع الـ Phenobarbitone.

2) **مشتقات الهيدانتون** Hydantoin derivatives

وأهمها Phenytoin (epanutin®)

❖ **Phenytoin** (epanutin®)

- يمتص جيداً من الأمعاء لذلك يُعطى فموياً.
- لا يسبب نعاس أو دوار.
- آلية العمل: يعمل كمضاد للصرع عن طريق تثبيطه للتفريغ الكهربائي في أعصاب الدماغ حيث يثبت الغشاء الخلوي فيغير من نفاذيته للأيونات ويزيد من فعالية (GABA).
- الاستعمال: يستعمل لمعالجة نوبات الصرع الكبير.
- الجرعة: العلاقة بين الجرعة من الـ Phenytoin وتركيزه في الدم ليست خطية (زيادة بسيطة في الجرعة تؤدي إلى زيادة كبيرة في تركيزه في الدم).



Relationship between dosage and blood level of phenytoin

- **الجرعة الابتدائية:** 150 ملغم مرة يومياً ثم تزداد بمعدل 50 ملغم حتى الحصول على الفعالية وعدم ظهور السمية.
- **الأعراض الجانبية:** عادة تظهر متأخرة بعد اسبوع أو اسبوعين وهي:
  1) الجرعة العالية تسبب نعاس، أرق.
  2) طفح جلدي وحكة ويصبح الجلد دهنياً والتشعر عند الفتيات.
  3) نقص كريات الدم البيضاء، فقر دم انعدامي (aplastic anemia) بسبب نقص الفوليك اسيد.
  4) تضخم في اللثة وخاصة عند الأطفال.
- لا يُعطى الـ Phenytoin في حالة وجود اضطراب اذيني بطيني في القلب.
- لدواء الفنتوين (Phenytoin) تداخلات دوائية عديدة بسبب تنشيطه لأنزيمات الكبد أهمها:

Sodium valproate , ethanol , diazepam, Carbamazepine

- يجب أخذ كافة المخاطر والفوائد لدى الحوامل عند إعطائه للحوامل.

3) **مشتقات السوكسيناميد** Succinamide:

مثل (Zarontin ®).

❖ **Ethosuximide** (Zarontin ®) .:

- يستعمل لمعالجة داء الصرع الصغير فقط.
- جرعته (500-2000) ملغم يومياً فموياً للكبار.
  (10 – 20) ملغم/ كغم مرة يومياً.
- **آثاره الجانبية:** النعاس، الصداع، اضطرابات هضمية.

4) متفرقات مثل: Azetazolamide, Benzodiazepines, Carbamazepine, Valproic acid

❖ **Valproic acid** (Depakene ® = Na valproate)

- يعمل على زيادة كمية (GABA) في النهايات العصبية.
- يستعمل في معالجة أنواع عديدة من الصرع.
- يُعطى فموياً بجرعة 500 ملغم يومياً ويمكن زيادة الجرعة (الأطفال 200 ملغم يوميا).
- الآثار الجانبية: غثيان، ألم في البطن، تساقط مؤقت للشعر، نقص الصفائح الدموية، تلف في الكبد، زيادة في الوزن.

❖ **Carbamazepine** (Tegretol ®)

- يستخدم لمعالجة :

1- الصرع الكبير

2- كذلك في حالات التهاب أعصاب الوجه (Trigeminal neuralgia) (ألم العصب ثلاثي التوائم).

3- حالات الاكتئاب الجنوني (Manic depression).

- لا يفيد في نوبات الصرع الصغير.

- **جرعته:** يبدأ بجرعة 100 ملغم مرتين يومياً، وتزداد تدريجياً.

- **آلية العمل:** تثبيت أغشية الأعصاب المفرطة وتثبيط النبضات العصبونية المتكررة.

- يمتص من الأمعاء ببطء ويستقلب في الكبد.

- الأعراض الجانبية: تحسس، نعاس، عدم وضوح الرؤيا، تسارع القلب، احتباس السوائل.

لا يُعطى مع أدوية مثبطات الـ MAO.

* **Oxcarbazepine** (Oxcarbatol ®)

- من مشتقات Carbamazepine.

- مفعوله أقوى من الـ Carbamazepine وآثاره الجانبية أقل.

- جرعته: 300 ملغم يومياً وتزداد تدريجياً.

❖ Benzodiazepines وأهمها الـ **Diazepam** (Valium ®) و **Clonazepam** (® Rivotril).

- **آلية العمل:** يزيد من نشاط وفعالية GABA.

- فعّال في معظم أنواع الصرع وخاصة النوبات الحركية الخفيفة والصرع الصغير.

- Diazepam يُعطى حقناً في حالة (Status epileptics) وهي عبارة عن نوبات متسلسلة من الصرع يُصاب بها المريض وتكون حادة جداً.

❖ هناك أدوية جديدة تستخدم في معالجة أنواع الصرع مثل:

Vigabatrin, , Lamotrigine, Gabapentin,

↓

(Lamictal ®)

مضادات داء باركنسون Anti parkinsonism
الأدوية المستخدمة في متلازمة الرعاش

مقدمة:

داء باركنسون عبارة عن حالة معقدة، تنشأ أساساً من خلل في العقد العصبية القاعدية في الدماغ (Basal nuclei of the brain) وأهم أعراضه:

1- صلابة في العضلات الارادية.

2- رعشة تظهر عند السكون وتختفي عند الحركة.

3- بطيء في الحركات الارادية.

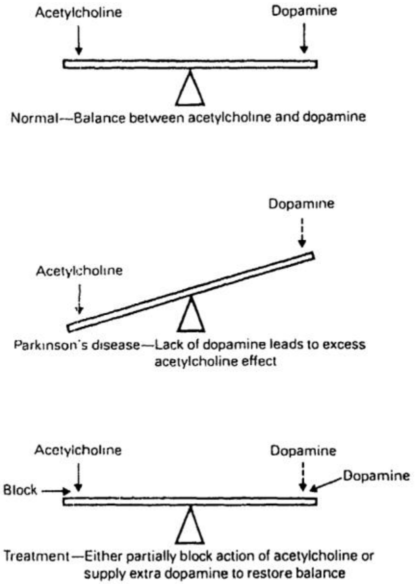
4- زيادة في اللعاب.

5- تثبيط في الحالة النفسية.

❖ **الأسباب :** أسبابه غير معروفة ولكن هناك عوامل تساعد على حدوثه منها:

1. تصلب الشرايين.
2. التهاب الدماغ (encephalitis)
3. ناشئ عفوياً أو من علة غامضة (Idiopathic)
4. بعض الأدوية تسبب أعراض مشابهة لداء باركنسون وخاصة أدوية مضادات الذهان مثل Phenothiazines.

❖ الخصائص الأساسية في المرض هي نقص الدوبامين في العقد العصبية القاعدية في الدماغ مما يؤدي إلى تغيير في التوازن ما بين الاستيل كولين والدوبامين فيتغلب النشاط الكوليني رجي على النشاط الدوباميني.



The use of drugs in Parkinson's disease.

❖ **العلاج :** ليس هناك علاج شافٍ لداء باركنسون وإنما العلاج يتمثل بتخفيف الأعراض عن طريق إعادة التوازن بين الاستيل كولين والدوبامين:

1) إعطاء مضادات الاستيل كولين (Anticholinergic drugs) لتقليل النشاط الكولينرجي.

2) زيادة النشاط الدوباميني (Dopamine agonist)

1) **شالات نظير الودي** (Antichlinergic Drugs):

- لهذه الأدوية تأثير يقلل من الرعشة ولكن تأثيرها على تصلب العضلات أقل.
- قلويدات البيلادونا قديماً كانت تستعمل ولكن حالياً لم تعد تستعمل واستبدلت بالمشتقات التصنيعية مثل:

أ. **Benzhexol** : (Artane ®)

- يُعطى فموياً كمضاد للاستيل كولين.
- يُعطى بجرعة صغيرة تزداد تدريجياً (2- 5 ملغم).

ب. **orphenadrine**:

- له تأثير مرخي للعضلات ويمتاز عن غيره بأن لـه تأثير منبـه للجهاز العصبي المركزي على عكس أدوية مضادات الاستيل كولين الأخرى وهذا التأثير المنبه مفيد لمرضى الباركنسون المصابون بحالات اكتئاب،
- يُعطى فموياً.

ج. **Benztropine**: (Cogentin®):

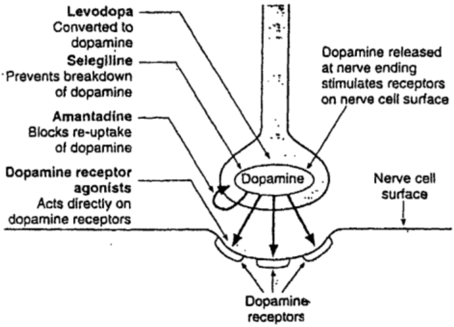
- مشابه للـ Benzhexol ويمتاز عنه بأن له تأثير يقلل من افراز اللعاب ومضاد لتصلب العضلات.
- يُعطى فموياً ويسبب النعاس لذلك يُعطى قبل النوم.

❖ **الأعراض الجانبية لشالات نظير الودي هي:**

جفاف الفم، امساك، حصر البول، جلوكوما، زيادة تسارع ضربات القلب.

2) **أدوية تزيد النشاط الدوباميني:**

وهي عدة أنواع وتختلف باختلاف موقع تأثيرها والرسم التالي يبين مواقع تأثيرها على الدوبامين المختلفة:



Sites of action of drugs used in Parkinson's disease.

أ. الليفودوبا (**Levodopa**):

- حيث يتحول في الدماغ إلى Dopamine بواسطة أنزيم يُدعى Dopadecarboxylase.

- **سؤال: لماذا لا يُعطى الدوبامين مباشرة بدلاً من Levodopa؟**

الجواب: لأن الدوبامين غير ذواب في الدهون وبالتالي لا يستطيع اختراق الـ B.B.B ولا يدخل إلى الدماغ، بينما دواء Levodopa يدخل بسهولة على الدماغ ويتحول هناك إلى الدوبامين..

ملاحظة مهمة: Levodopa يتحطم عادة إلى Dopamine بواسطة أنزيم Dopa decarboxylase الموجود في الدماغ وطرفيا في الأمعاء والكبد، لذلك عند إعطاء دواء مثبط لهذا الانزيم (Decarboxylase inhibitor) مثل Carbidopa مع الـ Levodopa فإن جرعة الـ Levodopa سوف تكون أقل، وسوف يكون مفعوله أطول وبالتالي فإن تأثيراته الجانبية سوف تقل.

- من المستحضرات الصيدلانية الموجودة في الأسواق وتحتوي على Levodopa مع Carbidopa دواء يدعى ®Sinemet .

❖ **الأعراض الجانبية لـ levodopa:**

1- غثيان وقيء ويمكن إعطاء دواء مضاد للقيء مثل Domperidone .

2- انخفاض ضغط الدم الوضعي.

3- حركات لا إرادية وخاصة في الوجه.

4- ارتفاع نسبة الدوبامين يسبب نقصان البرولاكتين.

5- اضطرابات في النظم القلبية.

❖ **التداخلات الدوائية:**

- لا يُعطى مع مثبطات MAO.

- عدم إعطائه مع أدوية التخدير العام مثل الهالوثان.

ب. Selegiline:

- يثبط تحطيم الدوبامين في الدماغ فيزيد من مفعوله (يُعتبر من مثبطات MAO).

- يُعطى مع الـ Levodopa.

جـ. امانتادين (Amantadine): (PK Merz ®)

- يمنع إعادة تخزين الدوبامين في النهايات العصبية فزيد من تركيزه هناك.

- فعاليته أقل من الـ Levodopa ولكن يُعطى في الحالات التي يمكن إعطاء Levodopa فيها.

- الآثار الجانبية قليلة مثل غثيان، تورم في الكاحل.

د. مقلدات الدوبامين (Dopamine agonist):

مثل :

Pergolide , (Dopergin®) Lisuride , Cabergoline (Dostinex ®) , Bromocryptine (Parlodel®)

- تستعمل هذه الادوية في حالة فشل Levodopa أو كمساعد لعلاج الـ Levodopa.

- **الاستعمالات العلاجية لهذه الأدوية.**

1- في معالجة داء باركنسون.

2- في معالجة العقم عند النساء وخاصة اللاتي عندهن ارتفاع في نسبة البرولاكتين حيث تقلل هذه الأدوية من نسبة البرولاكتين.

مرخيات العضلات الهيكلية

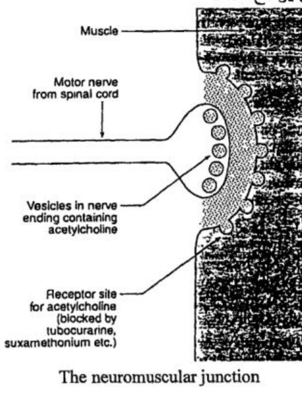
Skeletal Muscle Relaxants

- هي أدوية تؤدي إلى ارتخاء في العضلات الهيكلية المتشنجة ويتحقق ذلك بعدة آليات منها:

1- مرخيات عضلات تتدخل في التشابك العصبي العضلي (Neuromuscular junction Blockers) فتنافس الاستيل كولين على مستقبلاته وتغلقها مثل:

- Tubocurarine.
- Suxamethonium
- Decamethonium
- Gallamine

الرسم التالي يوضح ذلك:



The neuromuscular junction

2- مرخيات عضلات مباشرة تؤثر في نفس الألياف العضلية فتمنع انقباضها مثل Dentrolene:

3- مرخيات عضلات تؤثر مركزياً أي في الجهاز العصبي المركزي (الحبل الشوكي) مثل: orphenadrine(Norgesic®), Baclofen, Diazepam , Mephenesin, Tizanidine (Sirdalud®), Chlorzoxazone (Parafon)

❖ **Tubocurarine** (الكيوراري)

- مركب رباعي الأمونيوم.
- من أقدم أدوية مرخيات العضلات وقد استعمل لصيد الحيوانات بوضعه على السهام.
- قلويد نباتي يستخرج من قشور وأوراق نبات (الكيوراري) .
- يُعكس مفعوله بواسطة دواء Neostigmine الذي يزيد من تركيز الاستيل كولين.
- الآثار الجانبية: اضطراب الرؤيا، يسبب هبوط ضغط الدم، اطلاق الهيستامين، يثبط التنفس.

❖ **Gallamine**:

- يختلف عن الكيوراري بأن مفعوله أطول وأسرع ولا يسبب إطلاق الهيستامين.

❖ **Suxamethonium** : (Succinylcholine)

- تعتبر من أدوية الاستقطاب المرخية للعضلات التي تسبب في البداية انقباض للعضلة ثم حالة مستمرة من الارتخاء العضلي.
- مفعوله قصير جداً (2-5) دقائق لذلك يستعمل في حالة العمليات الجراحية القصيرة مثل عمليات التنظير.
- يُعطى حقناً بالتسريب الوريدي بجرعة (1-2) ملغم/كغم.
- لا يُعكس مفعوله بواسطة Neostigmine مثل الـ Curarine.
- الآثار الجانبية : ألم في العضلات، وهن في منطقة الصدر والبطن.

❖ **Dantrolene**:

- مرخي عضـلات مباشـر يعمـل علـى الأليـاف العضليـة ويمنـع خـروج ايونـات الكالسيوم (Ca^{++}).
- يستعمل في معالجة حالة خطرة تسمى (Malignant hyperthermia) والتي تتميز بزيادة انطلاق وخروج أيونات الكالسيوم من الخلايا مما يؤدي إلى انقبـاض العضلات وارتفاع في درجة الحـرارة وهـذه الحالـة عـادة تحـدث أثنـاء عمليـات التخدير بالهالوثان والايزوفلوران .

❖ **Mephenesin**:

- من مرخيات العضلات المركزية التي تؤثر على الحبل الشوكي.
- مفعوله سريع وقصير.
- استعماله حالياً قليل بسبب آثاره الجانبية مثل شلل التنفس وانخفـاض ضغـط الدم الشديد.

❖ **Diazepam** (Valium®).

- مرخي عضـلات مركزي ولكن يجب إعطـاءه بجرعـة عاليـة 10 ملغـم 3 مـرات يوميا وهي جرعة تسبب النعاس.

❖ **Orphenadrine** (Norgesic ®)

- مـن الأدويـة المضـادة للاستيل كولين التـي تستعمل كمرخيـة للعضـلات وفي علاج داء باركنسون.
- ليس له تأثير مهدئ بالرغم أنه مرخي عضلات مركزي.
- يُعطى فموياً بجرعة 70 ملغم مرتين يومياً.

❖ **Baclofen**:

- مرخي عضلات مركزي مشابه لل Diazepam ولكن لا يسبب النعاس.

- يُعطى فموياً بجرعة (5-20) ملغم 3 مرات يومياً.

❖ **Tizanidine** (Sirdalud ®):

- مرخي عضلات مركزي يؤثر في الحبل الشوكي.
- يُعطى فموياً بجرعة (2-4) ملغم 3 مرات يومياً.
- **آثاره الجانبية** : دوخة، نعاس، جفاف الفم، انخفاض ضغط الدم.

الوحدة الثامنة

الأدوية المؤثرة على الجهاز الهضمي

Drugs affect on Gastrointestinal tract

الوحدة الثامنة

الأدوية المؤثرة على الجهاز الهضمي

Drugs affect on Gastrointestinal tract

الموضوعات التي سنتطرق إليها في هذه الوحدة هي:

1) أدوية القرحة المعوية ومضادات الحموضة Drugs used in peptic ulcer and antiacids..
2) الأدوية المستعملة في علاج حالات التهابات المعي Inflammatory bowel disease.
3) المسهلات والملينات Purgatives and Laxatives.
4) مضادات الاسهال: Antidearrheal drugs.
5) مضادات القيء Antiemetic Drugs.

أدوية القرحة المعوية ومضادات الحموضة

أولاً: مقدمة عن مضادات الحموضة

- من الأمراض الشائعة في الجهاز الهضمي القرحة المعدية، قرحة الاثني عشر، التهاب أسفل المريء (Oesophagitis)، الارتداد المريئي (Reflux oesophogitis).
- من أهم الأدوية التي تستعمل لتخفيف أعراض هذه الأمراض وتعديل فرط الحموضة المعدية هي مضادات الحموضة (Antacids).
- مضادات الحموضة (Antacids): هي أدوية تعادل حموضة المعدة (HCl) وتقلل من فعالية الببسين أيضاً (Pepsin) الذي يؤدي إلى الألم وعدم الارتياح.
- تمتاز مضادات الحموضة بأن لها مفعول سريع مخفف لألم فرط الحموضة والقرحة ولكنها لا تساعد أبداً على الشفاء.
- مضادات الحموضة هي أدوية شائعة الاستعمال عند العديد من الأشخاص وتُعطى عادة بدون وصفة طبية وبالرغم من أنها تعتبر أدوية آمنة، إلا أن لها مضاعفات عديدة أهمها:

1- اضطرابات في وظيفة الأمعاء فمثلاً مستحضرات الألمنيوم (AL) تسبب الإمساك بينما مستحضرات المغنيسيوم (Mg) تسبب الإسهال.

2- مستحضرات الكالسيوم (Ca) مثل ($CaCo_3$) كربونات الكالسيوم تتحول في العادة إلى كالسيوم كلورايد ($CaCl_2$) الذي يمتص بسهولة من الأمعاء ويسبب مضاعفات مثل الغثيان، القيء والإمساك، وارتفاع نسبة الكالسيوم بالدم وهبوط الكليتين وتكوين الحصى.

3- مستحضرات بايكربونات الصوديوم ($NaHCo_3$) تؤدي إلى كميات مفرطة من الصوديوم مما يسبب هبوط القلب وارتفاع ضغط الدم.

4- مضادات الحموضة تعيق امتصاص العديد من الأدوية مثل المضادات الحيوية وشالات نظير الودي (Anticholinergic drugs) وكذلك تعيق امتصاص الفوسفور مما يؤدي إلى أعراض شبيهة بلين العظام.

❖ **تصنيف مضادات الحموضة:**

1. مضادات حموضة لها تأثير موضعي في المعدة فقط مثل: $Mg(OH)_2$, $AL(OH)_3$.

2. مضادات حموضة لها تأثير موضعي في المعدة وعام في الدم مثل: $NaHCo_3$.

❖ **أملاح المغنيسيوم وهي Mg trisilicate, MgO, $Mg(OH)_2$**

- تُعطى عادة اقراص مضغاً أو على شكل سائل.
- تُعطى بجرعة (10 مل) بعد الطعام بساعة ويستمر مفعوله لمدة 40 دقيقة.
- امتصاصها من المعدة قليل جداً وتسبب إسهالاً.
- Mg trisilicate هي أملاح غروية حيث تشكل طبقة واقية.

❖ **أملاح الألمنيوم وهي $AL(OH)_4$ ، فوسفات الألمنيوم.**

- وهي أملاح غروية غير ذوابة في الماء تشكل طبقة واقية على سطح جدار المعدة بالإضافة على أنها تعادل فرط الحموضة.
- لها تأثير قابض وتسبب الإمساك.

❖ **Sodium bicarbonate : NaHCo3**

- مضاد للحموضة موضعي في المعدة وعام للدم.
- يستخدم لقلونة الدم والبول بالحقن الوريدي (Iv).

❖ كربونات الكالسيوم ($CaCO_3$)

- من مضادات الحموضة الموضعية ولكنها تتحول في المعدة إلى كلوريد الكالسيوم ($CaCl_2$) الذي يمتص ويسبب أعراضاً ذكرناها سابقاً.

ملاحظة هامة:

1- هناك مستحضرات في الأسواق تحتوي على خليط من مضادات الحموضة وخاصة أملاح الالمنيوم والمغنيسيوم ويكون الهدف منها منع حدوث الإسهال والإمساك مثل ® Maalox.

2- **Maalox plus**: يحتوي بالإضافة إلى أملاح الألمنيوم والمغنيسيوم على مادة مضادة للغازات مثل Semithicon.

طاردات الغازات: Antiflatulants

- فرط الحموضة عادة يصاحبها غازات ونفخة وتعالج بأدوية طاردة للغازات مثل:

أ- **Semithicone** (Dimehyl ploy siloxane): وهي مادة مضادة للرغوة (Antifoam) تعمل على تكسير فقاعات الغاز الكبيرة وتحولها إلى فقاعات صغيرة سهلة الخروج .

ب- **Kaolin**: مادة لها تأثير مضاد للإسهال وتمتص السموم البكتيرية التي تسبب الإسهال وكذلك لها فعل ماص للغازات.

جـ- الفحم المنشط (**Activated charcoal**) : (Eucarbon ®)
وله القدرة على امتصاص السموم عامة وأيضاً الغازات.

ثانياً: أدوية القرحة المعوية

- هناك نوعان من القرحة :

أ- قرحة المعدة (Gastric).

ب- قرحة الاثني عشر (Duodenal) وتتميز بزيادة إفراز الـ HCl على عكس قرحة المعدة.

- قديماً كانت تعالج القرحة بمضادات الحموضة، ولكن حالياً الاتجاه أصبح نحو معالجة سبب القرحة حيث هناك نظرية قوية تقول بأن القرحة سببها جرثومة تدعى البكتيريا الحلزونية (Helicobacter Pylori). لذلك :

1) فالقضاء على هذه الجرثومة مهم في شفاء القرحة.

2) تقليل إفراز الـ HCl يقلل من ألم القرحة.

3) تجنب بعض الأدوية التي تسبب القرحة مثل NSAID'S.

1- القضاء على جرثومة H. Pylori:

- يتم بواسطة إعطاء عدة مضادات حيوية مثل:

أ. Amoxycillin + Metronidozole أو

ب. Clarithromycin + Metronidozole. أو

جـ. Clrithromycin + Amoxycillin.

2- تقليل إفراز الـ HCl ويتم بواسطة:

أ- مضادات الحموضة ولكنها حالياً لا تستعمل.

ب- إعطاء أدوية قوية التأثير على إفراز الحامض مثل:

1. مغلقات مستقبلات H_2 (H_2 –Receptor Blockers)

2. مثبطات مضخة البروتون (Proton pump inhibitors).

والرسم التوضيحي التالي يبين آلية افراز الحمض (HCl) وآلية عمل هذه الأدوية

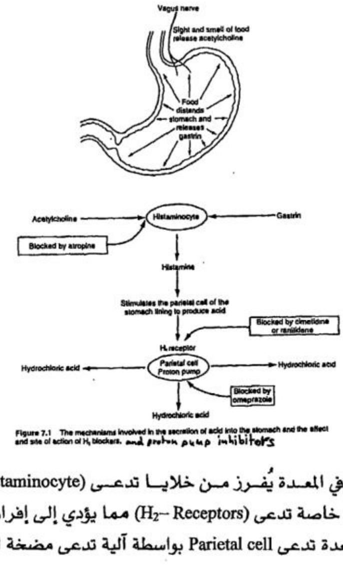


Figure 7.1 The mechanisms involved in the secretion of acid into the stomach and the effect and site of action of H_2 blockers. and proton pump inhibitors

- الهيستامين في المعدة يُفرز من خلايا تدعى (Histaminocyte) ويرتبط بمستقبلات خاصة تدعى (H_2– Receptors) مما يؤدي إلى إفراز الـ HCl من خلايا في المعدة تدعى Parietal cell بواسطة آلية تدعى مضخة البروتون.

-لذلك فإن مغلفات مستقبلاتٍ H_2 تقلل من إفراز الحامض وكذلك مثبطات مضخات البورتون تقلل أيضاً من افراز الحامض.

1- **مغلقات مستقبلات H_2** (H_2 antagonists, H_2 blockers)

مثل: **Nizatidine,** (Zantac ®) **Ranitidine,** (Pepcidin ®), **Famotidine,**

.(Tagamet ®) **Cimitidine**

- هذه الأدوية تقلل من افراز الـ HCl بنسبة 70٪ تقريباً وهي تُعطى بالجرعات التالية:

Therapeutics. They are given orally

Cimetidine	– 800 mg at night for 400 mg twice daily for 6 weeks and then 40 mg at night if necessary.
Ranitidine	– 300 mg at night for 150 mg twice daily for 6 weeks then 150 mg at night if necessary
Famotidine	– 40 mg at night for 6 weeks and then 20 mg at night if necessary
Nizatidine	– 300 mg at night for 6 weeks then 150 mg at night if necessary

-بالرغم من ذلك فإن 50٪ من المرضى الذين يتناولون هذه الجرعات الدوائية تعود لهم أعراض القرحة بعد توقف الدواء.

- الآثار الجانبية لهذه الأدوية:

1. تضخم الثديين عند الرجال (Gynecomastia) وخاصة في حالة الـ Cimitidine.
2. لها تأثير مضاد لهرمون الذكورة (Androgens) ← Cimitidine أكثر من غيره كذلك يسبب ضعف جنسي عند الرجال.
3. Cimitidine له تأثير مثبط لأنزيمات الكبد لذلك يزيد من مفعول العديد من الأدوية.
4. صداع، تعب، إمساك.

مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors:

- مثل (Losec®) Omeprazole ، (Lanzor®) Lanzoprazole
(Nexium ®) ezomeprazole ، (Controloc®) Pantoprazol.

- تقل من افراز الـ HCl بقوة أكبر بكثير من الـ H_2- Blocker.

- تستعمل في معالجة قرحة المعدة والاثني عشر وارتداد المريء وفي معالجة مرض يسمى (Zolinger - Ellison Syndrom) حيث يكون هناك زيادة في افراز حامض المعدة.

- تُعطى فموياً بالجرعات التالية:

Omeprazole (20–40 ملغم) يومياً. أو 10 ملغم يومياً في حالة حرقة المعدة.

Lanzoprazole (30 ملغم) يومياً أو (15 ملغم) يومياً في معالجة حرقة المعدة.

Pantoprazole (20–40) ملغم يومياً.

Ezomeprazole (20–40) ملغم يومياً.

- **الآثار الجانبية:** صداع، غثيان، إسهال، حساسية.

❖ هناك بعض الأدوية المساعدة تستخدم كعلاج مساعد لقرحة المعدة وتعمل على تغليف جدار المعدة وبالتالي زيادة مقاومته للحامض مثل:

1- **Bismuth** chelate (Denol®): تغلف جدار المعدة ولها تأثير بسيط مضاد لجرثومة H.pylori.

2- **Sucralfate** (Ulsaheal®): تغلف جدار المعدة.

3- **prostaglandins** مثل **Mesoprostol** (Cytotec®).

الأدوية المستعملة في حالات التهابات المعي:

Drugs used in inflammatory Bowel Disease

مقدمة: هناك نوعان من هذه الالتهابات (Inflammation):

أ- Crohn's disease.

ب- Ulcerative Colitis.

- وهي عبارة عن حالات مزمنة من التقرحات في القولون والأمعاء الدقيقة وسببها غير معروف وأعراضها الإسهالات المتكررة مع وجود دم في البراز.
- هدف العلاج هو الحد من أعراض المرض ومن الأدوية التي تستعمل:

1- الكورتيزون: كمضاد للالتهابات (anti-inflammatory).

مثل **Budesonide** (Enterocort®): ويعطى فموياً وله تأثير موضعي، **Prednisolon** وأيضاً يُعطى فموياً.

2- **Sulfasalazine** (Salazopyrine®): الفعالة له تأثير مضاد للالتهاب (anti-inflammatory).

3- **Mesalazine:** وهو عبارة عن 5-aminosalicylic acid.

- له تأثير جانبي أقل من سابقه ولكنه أغلى ثمناً.

الملينات والمسهلات Laxatives and Purgatives (Cathartics)

❖ الملينـات (Laxatives): هـي أدويـة تعمـل علـى تسـهيل طـرح الـبراز عـن طريـق زيادة حركة الأمعاء.

❖ المسهلات (Cathartics): هي أدوية تسبب تفريغ كامل للأمعاء عن طريق زيادة كبيرة في حركة الأمعاء.

- الملينات بجرعات كبيرة عادة تسبب إسهال.

❖ تصنيف الملينات والمسهلات حسب آلية عملها:

1- مسهلات حجمية (Bulk purgatives): مثل نخالة الطحين (**Bran**)، الألياف السليلوزية (**Agar**) (**Fibers**)، بذور البلانتاجو **Psyllium**، **Methyl cellulose**.

آليـة عملـها: لا تمتص ولا تهضم مـن الأمعـاء وبالتـالي تزيـد مـن حجـم محتويات الأمعاء وتزيد من المحتوى المائي للبراز فتزيد من حركة الأمعاء.

الجرعة: تُعطى على شكل مسحوق ملعقة كبيرة مع كمية كافية من الماء يومياً.

- هذا النوع من المسهلات تعتمد فعاليته على استجابة القولون للتمدد وقد لا يفيد في كبار السن.

2. مسهلات مطرية (stool softeners) مثل Liquid paraffine.

آلية عملها: تستحلب مع الماء مكونة كتلة رغوة القوام من البراز لها تأثير ميكانكي مزلق.

- الآثار الجانبية: تمنع امتصاص العديد من الفيتامنيات الذوابة في الدهون مثل K, E, D, A.

3. مسهلات ملحية (Osmotic purgatives) مثل:

أ- كبريتات المغنيسيوم ($MgSO_4$) ويدعى الملح الإنجليزي (Epsom Salts).

- وهو ملح لا يمتص من الأمعاء فيحبس كمية كبيرة من الماء بفعل الضغط الاسموزي في الأماء وهي تسبب إسهالاً شديداً.
- الجرعة : يُعطى الملح الإنجليزي بجرعة (8 غم) في 120 مل ماء على معدة فارغة ويفضل قبل الإفطار.

ب- اللاكتولوز (**Lactulose**): (Duphalac®)

- ملين ملحي عبارة سكر ثنائي يتحطم بواسطة بكتيريا الأمعاء النافعة إلى (Lactic acid + Acetic acid) وهي عبارة عن أحماض لها تأثير ملين حجمي ومخرش بسيط (تحبس الماء وتخرش الأمعاء).
- الجرعة: تُعطى (15-20) مل مرتين يومياً أو على شكل مسحوق يحل في الماء.
- اللاكتولوز يحتاج إلى عدة أيام حتى يبدأ مفعوله لذلك يستعمل في حالات الإمساك المزمن وخاصة عند كبار السن.

4. المسهلات المخرشة (**Irritant purgatives or Stimulant purgatives**):

مثل : أ- الجلايكوسيدات الانثراكينونية (Anthraquinone glycosides)

ومن الأمثلة عليها:

- **Sennoside**
- **Emodine**
- **Barbalion**
- **Chrysophanol**

وهي عبارة عن مواد جديدة موجودة في العديد من النباتات وطعمها مر مثل السنا، الرواند، والقشرة المقدسة.

- مفعولها يبدأ بعد (8-12) ساعة وتعطى قبل النوم.

ب. **Bisacodyl** (Dulculux ®):

- تُعطى بجرعة (5-15) ملغم يومياً قبل النوم فموياً أو تحاميل شرجية.

❖ **ملاحظة هامة:** يمكن استعمال تحاميل الجليسرين الشرجية أو حقن شرجية (Enema) مثل (phsphate enema) كمسهلات وهي تؤثر على أعصاب خاصة موجودة في منطقة الشرج (Rectum) حيث تنبه عملية الإخراج.

ج. **Castor oil** (زيت الخروع).

- زيت نباتي ثابت يستخرج من بذور الخروع.
- زيت الخروع يجب أن يتحلل إلى مادة فعالة بواسطة أنزيم Lipase في الأمعاء هي Ricinoleic acid وهي لها تأثير مخرش للأمعاء.
- يستخدم زيت الخروع كمسهل في حالات الإمساك وأيضاً لتفريغ الأمعاء قبل العمليات الجراحية، وعمليات التنظير والصورة الإشعاعية .
- يُعطى بجرعة (120 مل – 180 مل).

❖ **الآثار الجانبية للمسهلات:**

1- تسبب كسل في الأمعاء وتعود وخاصة المسهلات المخرشة.

2- تمنع امتصاص العديد من المواد الغذائية والفيتامينات والأدوية .

3- تسبب جفاف وخاصة كثرة الاستعمال.

❖ **ملاحظة:** يجب عدم إعطاء المسهلات في حالة وجود انسداد ميكانيكي في الأمعاء.

مضادات الإسهال Antidearrheal drugs

- الإسهال هو زيادة في نشاط وحركة الأمعاء الدودية وبالتالي خروج البراز المتكرر بقوام مائي أو رخو.

- **أسباب الإسهال:**

1- إسهال بسبب البكتيريا (bacterial diarrhea) وخاصة الـ E. Coli, Salmonella, Shegella والعلاج هنا إعطاء مضادات حيوية مثل Gentamicin, Sulfonamides.

2- إسهال بسبب الفيروس (Viral diarrhea): وعادة يصيب الأطفال ويكون سببه فيروس يُدعى (Rotavirus) وهنا العلاج هو إعطاء سوائل وشوارد (Electrolyte mixture) لمنع الجفاف وينصح بعدم إعطاء أدوية.

3- إسهال بسبب الاميبا والجيارديا (Ameobic diarrhea) وهنا يُعطى علاج Metronidazole

❖ **علاج الإسهال :**

- يفضل عدم إعطاء أدوية توقف الإسهال وعلاج سبب الإسهال وإعطاء سوائل وشوارد تمنع الجفاف ولكن يوجد هناك أدوية توقف الإسهال وهي:

1. شالات نظير الودي (Anticholinergic Drugs): مثل الاتروبين ومشتقاته حيث تعمل على تقليل حركة المعدة والأمعاء فتقلل من الإسهال ومنها أدوية مثل **Mebeverine, Hyoscin** (Duspatalin®).
2. الافيون ومشتقاته (Opium group) وأهمها الـ Codeine phosphate حيث يُعطى بجرعة (10-60) ملغم كل 4 ساعات.
3. Lomotil® (**Co- Phenotrope**):

- وهو دواء مركب من الأتروبين ومادة تعتبر من المسكنات المخدرة تُدعى Diphenoxylate HCl.

- بسبب احتوائه على مادة مسكنة مخدرة، يمكن أن يسبب هذا الدواء تثبيط للتنفس بجرعة زائدة.

4. Loperamide (Vacontil ®, Immodium ®).

- يعمل على تقليل الحركة الدودية للأمعاء عن طريق فعله المباشر على جدار المعي.

- يُعطى فموياً بجرعة 4 ملغم أول مرة ثم 2 ملغم بعد كل إسهال.

- **الآثار الجانبية :** بسيطة مثل جفاف الفم.

5. Kaopectate ®:

- اسم تجاري لدواء يحتوي على مواد طبيعية مثل Kaolin, Pectin وهي مواد تعمل على امتصاص المواد السامة البكتيرية (exotoxins) التي تخرش الأمعاء وتسبب الإسهال فتساعد على توقف الإسهال.

مضادات القيء: Antiemetic Drugs

- القيء عبارة عن سلسلة معقدة من العمليات تتضمن المعدة والمريء والبلعوم والعضلات الإرادية للصدر والبطن تؤدي إلى خروج مفاجئ لمحتويات المعدة وذلك بإثارة مركز القيء في الدماغ.
- يُعتقد بأن هناك نواقل عصبية تعمل على إثارة مركز القيء في الدماغ فتساعد على القيء ومن هذه النواقل العصبية:

Actylcholine, Dopamine, 5- Hydroxytryptamine, Histamine

لذلك فإن مضادات القيء تعمل على تثبيط هذه النواقل العصبية:

1- **Anticholinergic** مثل **Hyoscine**.

2- **Antihistamines (H$_1$ Blocker)**:

مثل **Cyclizine** (50 ملغم 3 مرات يومياً) - ® Vominone ويعطى للحوامل.

Promethazine (25 ملغم 3 مرات يومياً)

Cinnarizine (Stugeron®) - بجرعة (25-75 ملغم).

3- **Dopamine Antagonist** مثل مشتقات **Phenothiazines** ومنها

Domperidone, Haloperidol, Chlorpromazine (Motilium ®) بجرعة (10-30) ملغم كل 8 ساعات.

4- **Metoclopramide (Primperan®)**:

- يزيد من حركة الأمعاء الدودية وبالتالي يزيد من سرعة إفراغ المعدة إلى الأمعاء.

- له تأثير مركزي مثبط لمركز القيء.
- يُعطى فموياً وحقناً بجرعة (10) ملغم 3 مرات يومياً.
- **الآثار الجانبية:** نادرة الحدوث ويمكن أن يسبب تشنجات في عضلات الوجه والرقبة إذا زادت الجرعة.

5- 5-HT Antagonist : مثل Ondansetron.

- وهو دواء قوي جداً كمضاد للقيء ويُعطى في حالة أدوية السرطان المسببة للقيء مثل Cisplatin.
- يُعطى فموياً وحقناً بجرعة 8 ملغم قبل العلاج بداء السرطان بساعتين.

الوحدة التاسعة

مضادات الهيستامين

Antihistamines

الوحدة التاسعة

مضادات الهيستامين Antihistamines

❖ نعني بمضادات الهيستامين (H_1 Antagonists, H_1 Blockers) بالأدوية التي تغلق مستقبلات الهيستامين من نوع H_1 Recetoper. وقد تطرقنا في فصل سابق إلى مغلقات مستقبلات H_2 (H_2 Blockers) التي تستعمل لمعالجة فرط الحموضة (القرحة المعوية).

❖H_1 Blockers (Antihistamines): هي أدوية تستخدم:

1- في علاج الأمراض التحسسية مثل حمى الربيع (Allergic)، الرمد، الزكام ، احتقان الأنف.

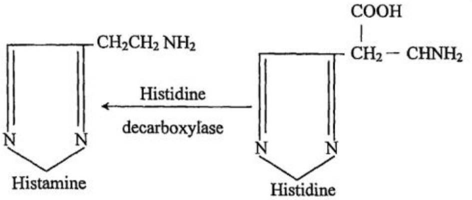
2- وموضعياً تستعمل في العين والأنف على شكل قطرة أنفية وعينية لمعالجة أمراض العين والأنف التحسسية.

3- كذلك تستخدم في معالجة أمراض الجلد التحسسية مثل الأكزيما.

❖ قبل التطرق لمضادات الهيستامين، سنشرح ما هو الهستامين؟ أماكن وجوده في الجسم؟ ما هي وظائفه الفسيولوجية؟ وماهي عوامل إطلاقه ؟ وماهي مستقبلاته؟

- **ما هو الهيستامين؟**

هو مركب عضوي أميني ينتج من إزالة مجموعة الكاربوكسيل من الحامض الأميني الأساسي (Histidine) بواسطة أنزيم يدعى Histidine Decarboxylase



أماكن وجوده في الجسم:

يوجد الهيستامين تقريباً في جميع أنسجة الجسم ومخزن بشكل غير الفعال في الخلايا الصارية (Mast cells) الموجودة في الجلد، القلب، الرئتين، الدماغ، القصبات الهوائية... الخ.

❖ ما هي وظائفه الفسيولوجية؟

- يلعب الهيتسامين دور كبير في مقاومة الأجسام الغريبة التي تدخل الجسم (كدفاع مناعي في الجسم) وخاصة في مناطق مثل الغدد، المعدة والأمعاء، الجلد، الجهاز القلبي والتنفسي.

1. العضلات الملساء: يقبض الهيستامين العضلات الملساء في الجسم مثل القصبات الهوائية فيقبضها.
2. الأوعية الدموية: يوسع الهيستامين الأوعية الدموية مما يؤدي إلى إنخفاض في ضغط الدم وزيادة نفاذية الأوعية الدموية.
3. الجلد : يسبب حكة (itching) في الجلد ← احمرار وحرارة.
4. افرازات المعدة: يزيد من إفراز pepsin, HCl.

ما هي عوامل إطلاقه:

يطلق الهيستامين في الجسم في الحالات التالية:

1- تخريش الأنسجة لأي سبب مثل الرضات، الأجسام الغريبة، الطعام، الأدوية، أشعة الشمس، الروائح.

2- العديد من المواد الكيميائية والأدوية تسبب إنطلاق الهيستامين مثل المورفين والسموم مثل سم العقارب والأفعى.

3- في حالات الالتهابات البكتيرية (Infection) وغير البكتيرية (Inflammation).

4- في حالات رد الفعل المناعي في الجسم مثل تكوين معقد (Antigen- Antibody).

5- في حالات تنبيه بعض الأعصاب.

❖ ماهي مستقبلاته:

هناك نوعان من مستقبلات الهيستامين في الجسم بحسب مناطق وجودهما في الجسم.

1- مستقبلات H_1 (H_1 Receptors) : وتوجد في الأوعية الدموية، القصبات الهوائية، والرحم، والجلد

2- مستقبلات H_2 (H_2 Receptors) وتوجد في المعدة والقلب.

تطرقنا في فصل سابق لدراسة H_2 Blockers في معالجة قرحة المعدة.

والآن سنتطرق لدراسة H_1 Blockers:

H_1 Blockers (مضادات الهيستامين) (Antihistamines, H_1 Antagonists)

❖ يمكن عكس مفعول الهيستامين بعدة طرق:

1- أدوية تعكس مفعول الهيستامين الفسيولوجي مثل الأدرينالين فعلى سبيل المثال الهيستامين يوسع الأوعية الدموية ويضيق القصبات الهوائية بينما الأدرينالين يضيق الأوعية ويوسع القصبات.

2- أدوية ترتبط مع مستقبلات H_1 وتغلقها (H_1 Blockers):

3- أدوية تمنع انطلاق الهيستامين من مخازنه (Mast Cells) مثل:

الكورتيزون **Na Cromoglycate , Ketotifen** وهي أدوية تثبت الـ mast cells (Mast Cells Stabilizers)

❖ **Na Cromoglycate**:

- يثبت الخلايا الصارية (Mast Cells) فيمنع انطلاق الهيستامين.
- يعطى كوقاية لمنع الربو وليس كعلاج لذلك يفضل اعطائه قبل فترة من موسم الربو.
- يعطى على شكل بخاخ، قطرة أنفية وعينية.

❖ **Ketotifen (Zaditin®)**:

- ايضاً من مثبتان الخلايا الصارية يُعطى كوقاية في حالات الربو.
- يُعطى فموياً وكقطرة عينية.
- جرعته 1 ملغم مرة واحدة ليلاً لمدة ثلاثة أشهر قبل موسم الحساسية

❖ **مضادات الهيستامين (H1 Blockers)**:

تقسم إلى ثلاثة أنواع:

1) مغلقات مستقبلات الهيستامين الجيل الأول المسببة للنعاس (Sedative antihistamines)

مثل **Chlorpheniramine, Clemastine, Cyproheptadine, triprolidine, Diphenhydramine, Promethazine, Meclozine, antazoline, Dimenhydramine.**

❖ Chlorpheniramine ←(Allerfin®) ← فموياً بجرعة 4 ملغم 3 مرات يومياً.

◆ **Diphenhydramine** ← (Bendaryl®) ← فموياً بجرعة 25 ملغم 3 مرات يومياً.

❖ Promethazine (من مشتقات Phenothiazines) ← (Phenergan®) ← فموياً (20-75) ملغم 3 مرات يومياً.

Clemastine ← (Tavegyl ®).

Cyproheptadine ← (Periactin®) ← وله تأثير فاتح للشهية قوي.

الاستعمالات العامة لمغلقات الهيستامين المسببة للنعاس:

1- أمراض التحسس مثل الرمد، حمى القش، الحكة (Urticaria) ، الأكزيما.

2- مضادة للقيء مثل Promethazine.

3- فاتحة للشهية مثل Cyproheptadine.

4- مضادة للاحتقان مثل الـ Antazoline ويُعطى على شكل قطرة عينية وأنفية.

5- مهدئة ومنومة.

6- في علاج داء باركنسون مثل Dimenhydramine بسبب تأثيرها المضاد للاستيل كولين والداء الحركي (motion sickness).

7- دوار البحر والسفر.

❖ الآثار الجانبية:

1- نعاس.

2- أعراض شالة لنظير الودي مثل جفاف الفم وحصر البول.

3- اختلاجات عصبية.

4- الجرعة العالية تسبب غيبوبة واختلاجات.

5- تغييرات في مكونات الدم (Agranulocytosis).

2) مغلقات مستقبلات الهيستامين الجيل الثاني غير المسببة للنعاس (Non- Sedative antihistamine)

مثل :

Astimazole ← (Hismanal ®) ← 10 ملغم مرة يومياً.

Loratadine ← (Claritin®) ← 10 ملغم مرة يومياً.

Desloratadine ← (Aerious®) ← 5 ملغم مرة واحدة يومياً.

Terfenadine ← (Teldane®) ← 60 ملغم مرة يومياً.

وهي تُعطى بشكل أساسي لمعالجة الأمراض التحسسية وتمتاز بأنها لا تسبب النعاس ولكن من أهم آثارها الجانبية:

1- تسبب تسارع في ضربات القلب.

2- لا تعطى مع المضادات الحيوية مثل Erythromycin ومشتقاته ومع مضادات الفطريات.

3) مغلقات مستقبلات الهيستامين الجيل الثالث (لا تسبب النعاس ولا تسرع ضربات القلب) مثل:

Citrizine ← (Zyrtec®) ← 10 ملغم مرة يومياً.

Fenoxefenadine ← (Telfast ®) ← 120 ، 180 ملغم مرة يومياً.

وتمتاز بأنها لا تسبب النعاس ولا تسرع ضربات القلب ويمكن إعطائها مع أدوية الـ Erythromycin ومضادات الفطريات.

الوحدة العاشرة

الفيتامينات والمعادن

Vitamins and Minerals

الوحدة العاشرة

الفيتامينات والمعادن Vitamins and Minerals

المعادن Minerals:

من المعادن المهمة في جسم الإنسان:

1- الحديد (Iron):

حيث يعتبر من أهم مكونات الدم حيث يدخل في مكونات خلايا الدم الحمراء (Red Cells) فعندما تتكسر خلايا الدم الحمراء فإن الجزء الكبير من الحديد يعود ويدخل في تركيب الهيموجلوبين من خلال تصنيع كريات الدم الحمراء في نخاع العظم (Bone marrows).

الرسم التالي يوضح كيف أن الجزء الكبير من الحديد يعود ويكون كريات الدم الحمراء في نخاع العظم.

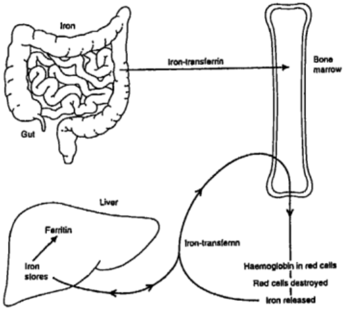


Figure 20.1 Metabolism of Iron.

❖ معدل كمية الحديد التي يتناولها الإنسان من الغذاء يومياً 25 ملغم وهي تكفي لمعظم الناس إلا في حالات معينة مثل الحمل، الرضاعة، النزيف، الدورة الشهرية.

❖ مما يؤدي إلى فقر الدم (anemia)، لذلك يجب تزويد الجسم بالحديد في مثل هذه الحالات.

مستحضرات الحديد Iron preparation:

عند أخذ الحديد فموياً فإنه يتحول في المعدة إلى شكل Ferrous (Fe^{+2}) الذي يمتص من الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة مرتبطاً مع بروتين خاص في جدار الأمعاء يُدعى Transferrin حيث ينتقل مع هذا البروتين في الدم لتكوين الهيموجلوبين في نخاع العظم. جزء بسيط منه يخزن في الكبد على شكل Ferritin

- فقر الدم قد يكون أحياناً ناتجاً عن نقص في حامض المعدة (HCl) مما يؤدي إلى عدم تحول الحديد (iron) في الغذاء إلى الشكل (Fe^{+2}) في المعدة وبالتالي عدم امتصاص الحديد.

1) Ferrous sulphate ($FeSo_4$):

- يُعطى فموياً على شكل أقراص مغلفة لمنع تحول الـ Ferrous (Fe^{+2}) إلى Ferric (Fe^{+3}).
- جرعته 200 ملغم 3 مرات يومياً.
- يسبب اضطرابات هضمية، غثيان، اسهال وأحياناً إمساك.
- لذلك املاح الحديد يفضل إعطاؤها بعد الطعام مباشرة.

2) Ferrous gluconate:

- أقل تخريشاً للجهاز الهضمي من سابقه.
- جرعته 300 ملغم 3 مرات يومياً.

3) Polysaccharide iron complex, Sodium irone detate:

وهي مستحضرات سائلة من الحديد.

4) Iron - sorbitol citrate:

- مستحضرات من الحديد تعطى حقناً (Im)

- جرعة 50 ملغم/ مل.

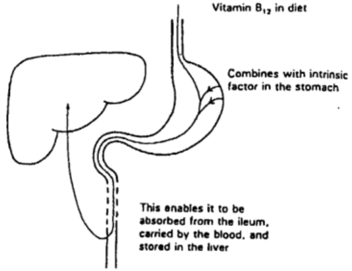
❖ **هناك عوامل أخرى تسبب فقر دم منها:**

1. نقص Vit B_{12} (Cobalamine) يسبب فقر الدم الخبيث (Pernicious anaemia)

- وهـذا الفيتـامين يلعـب دور في تكويـن الهيموجلوبـين وكذلـك في الخلايـا العصبية.

- يمتص من الأمعاءٍ بوجود عامل في المعدة يدعى Intrinsic factor حيث يكون هذا العامل ناقصاً عن المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث.

- **العلاج:** إعطاء Cyanocobalamin حقناً بالعضل 1ملغم 3 مرات أسبوعياً.



Absorption of vitamin B12.

2. نقص Folic acid يسبب فقر الدم الخلايا الكبيرة (Megaloplastic anaemia):

- يعطى فموياً لمرضى فقر الدم والحوامل أول ثلاثة أشهر من الحمل للوقاية من تشوهات الجنين بجرعة 400 ميكروغرام يومياً.

2- الكالسيوم:

- في حالة التكزز (Tetany) يكون هناك نقص في ايونات الكالسيوم في الدم، لذلك يعطى Calcium gluconate حقناً بالوريد أو على شكل $CaCl_2$.
- أيضاً أملاح الكالسيوم تُعطى فموياً لتعويض النقص في حالة أمراض مثل الكساح (نقص فيتامين D) وهشاشة العظام (Osteoporosis) أو الحمل والإرضاع.

3) البوتاسيوم:

- يُعطى البوتاسيوم على شكل كلوريد البوتاسيوم KCl وهي مثيرة للقيء وتسبب تقرحات في الجهاز الهضمي إذا أعطيت على شكل حبوب فموية.
- لذلك تُعطى على شكل أقراص فوارة (Slow- K).
- يُعطى البوتاسيوم بالتسريب الوريدي ولكن بحذر شديد.

الاستعمالات العلاجية:

يُعطى البوتاسيوم في حالة:

1- أخذ مدرات بولية فاقدة للبوتاسيوم مثل Thiazide.

2- نقص البوتاسيوم يزيد من سمية الديجوكسين لذلك يُعطى كعلاج تعويضي (Replacement therapy).

الفيتامينات: Vitamines

-هي مواد توجد في العديد من المواد الغذائية ويحتاجها جسم الانسان ولا يستطيع إنتاجها بنفسه.

- تقسم الفيتامينات إلى:

1. فيتامينات ذوابه في الدهون Lipid soluble Vitamins: مثل :

أ. فيتامين A **(Retinol)**:

المصدر: يوجد في مشتقات الألبان والزبدة وزيت السمك والجزر والأوراق الخضراء .

النقص: يسبب العشى الليلي وتغيرات في الجلد

الاستعمال: مشتقات الـ Retinol مثل Isotretinoin تستعمل موضعياً في معالجة حب الشباب.

ب. فيتامين E **(Tocopherol)**:

المصدر: يوجد في زيت بذرة القمح والفستق.

النقص: فقر الدم، عقم عند الفئران، تغيرات في العضلات.

الاستعمال: له تأثير مضاد للأكسدة لذلك يُعتقد بأنه يفيد كوقاية من السرطانات والأمراض القلبية والوعائية.

ج. فيتامين D **(Cholecalciferol)**:

المصدر: يوجد في زيت كبد الحوت، ومشتقات الألبان ويتكون في الجلد بعد تعرضه لأشعة الشمس.

وظيفته: يلعب دور مهم في عملية امتصاص الكالسيوم وتكوين العظام.

النقص: يسبب كساح عند الأطفال وهشاشة عظام عند الكبار.

د. فيتامين K: **(Phytomenadione)**

المصدر: الخضار الورقية – الكبد– صفار البيض– تصنعه البكتيريا في الأمعاء .

النقص: وظيفته– يستعمل لتصنيع مادة التجلط Prothrombin

النقص: يسبب نزيف في الدم وخاصة لحديثي الولادة.

الاستعمال: يُعطى بجرعة (1–2) ملغم حقناً (Konakion®).

2. فيتامينات ذوابة في الماء Water Soluble vitamins مثل:

أ. فيتامين B_1 **(Thiamine)**:

المصدر: يوجد في الذرة القمح – الخميرة – الكبد – صفار البيض والخضراوات.

نقصه: يسبب مرض يدعى بري بري (beriberi) الذي يسبب خذلان القلب وخلل في الأعصاب.

الاستعمال: يُعطى فموياً أو حقناً بجرعة 100 ملغم يومياً.

ب. فيتامين B_2 **(Riboflavin)**:

المصدر: يوجد في الخضراوات والكبد والخمائر.

نقصه: يسبب تشقق والتهاب جوانب الفم.

الاستعمال: يُعطى فموياً بجرعة 2 ملغم يومياً.

ج. فيتامين B_3 (Nicotinic acid) أو يسمى **Niacin**

المصدر: يوجد في مشتقات الألبان ، الكبد والخميرة

نقصه: يسبب مرض يدعى البيلاجرا (Pellagra) وأعراضه الـ 3D's (خرف، التهاب في الجلد، إسهال) (Diarrhea, dermatitis, dementia).

د. فيتامين B_6 **(pyridoxine)**:

المصدر: يوجد في اللحوم، الحبوب والأسماك.

نقصه: يسبب تشقق جوانب الفم.

الاستعمال: يستعمل في علاج القيء والغثيان في حالة الحمل والتهاب الأعصاب بجرعة (10-20) ملغم يومياً.

هـ. Vit B_{12} (Cyanocobalamine) ذكر سابقاً.

و. فيتامين C (Ascorbic acid):

المصدر: يوجد في الفواكه الطازجة وخاصة الحمضيات.

نقصه: يسبب الاسقربوط (Scurvy) وأعراضه نزيف في الأغشية المخاطية.

الاستعمال: يُعطى فموياً بجرعة 500 ملغم يومياً.

الوحدة الحادية عشر

الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي

Drugs Acting on Respiratory system

- السعال **Cough**
- الربو القصبي **Bronchial Asthma**

الوحدة الحادية عشر
الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي
Drugs Acting on Respiratory system

أمراض الجهاز التنفسي عديدة وفي دراستنا هنا سنتطرق إلى:

1) السعال وأنواع Cough.

2) الربو القصبي Bronchial asthma

1. السعال Cough

- عبارة عن رد فعل طبيعي ينتج عند إثارة البلعوم أو الحنجره او التصبة الهوائية بمواد غريبة أو التهابات أو إفرازات مخاطية.

- السعال نوعان:

1. سعال جاف Dry cough:

- وهو في الغالب تحسسي ويحبذ هنا تهدئة السعال بأدوية مثبطة للسعال (Antitussive Drugs).

2. سعال غير جاف (مع بلغم) productive Cough:

- وهو يصاحب عادة التهاب القصبات الهوائية وينتج عنه إفرازات معيقة لعملية التنفس ويحبذ هنا إعطاء أدوية تساعد على السعال لطرد هذه الإفرازات وتدعى طاردات البلغم (expectorants).

- هناك أدوية أيضاً تساعد على إذابة وتحلل البلغم وتسهل خروجه من القصبات الهوائية وتدعى أدوية حالة للبلغم (Mucolytic drugs).

❖ الأدوية المهدئة للسعال Antitussive Drugs:

من الأمثلة على هذه الأدوية:

1) الملطفات (Demulcents):

مثل **Benzoin tincture, simple linctus**

- حيث تعمل على تلطيف مناطقٍ إثارة السعال في الجهاز التنفسي وتعطى بجرعة (5 مل) 3-4 مرات يومياً.
- لا تعطى لمرضى السكري بسبب احتوائها على سكر.

2) **مشتقات الأفيون مثل Morphine, Codeine**

- هذه الأدوية تستعمل بكثرة مع شرابات السعال وتهدئ السعال عن طريق تأثيره على مركز السعال في النخاع المستطيل.
- **Codeine Linctus**: يُعطى بجرعة (5-10) مل 3 مرات يومياً.
- **الآثار الجانبية**: نفس الآثار لمشتقات الأفيون مثل إمساك، تضيق بؤبؤ العين، الإدمان، حصر البول... الخ.

3) **Pholcodeine**:

- من مشتقات الكودايين ويثبط مركز السعال ولكن مفعوله أقوى من الكودايين.
- يُعطى بجرعة 10 مل 3 مرات يومياً.

4) **Dextromethorphan**:

- يستعمل بكثرة مع أدوية السعال ويرمز له بالرمز D.M في المستحضرات الصيدلانية مثل Actifed D.M ®.
- له تأثير مهدئ للسعال قوي ويُعطى مع أدوية مضادات الهيستامين.
- يُعطى بجرعة (15-30) ملغم 3 يومياً للبالغين و (7) ملغم 3 مرات يومياً للأطفال.

5) **Antihistamines**:

- لها تأثير مهدئ للسعال الجاف التحسسي.

❖ الأدوية المقشعة (الطاردة للبلغم) **Expectorants**:

- هي أدوية تحلل البلغم وتساعد على طرده.
- جميعها لها تأثير مقيء بجرعات عالية.

1) **Ammonium Chloride** (NH4Cl) → Polaramine exp ®, Benylin ®

- يستعمل بجرعة (300–500 ملغم) 3 مرات يومياً.

2) عرق الذهب: **Ipecacuanha**:

- المادة الفعالة في هذا النبات هو قلويد Cephaline, emetine
- Emetine له تأثير مقيئ ومقشع.

3) **Guaiphensin**:

- يستخدم بكثرة كمشقع مع أدوية السعال.
- جرعته (100–200ملغم) يومياً.

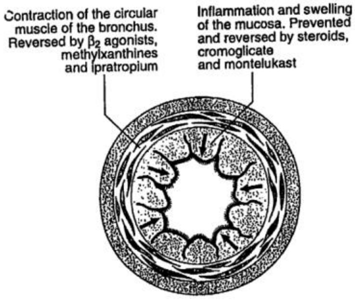
❖ **Mucolytic Drugs** (الأدوية الحالة للبلغم):

- تستعمل مع أدوية السعال ولها استعمال حال لسوائل الجسم الأخرى وخاصة السائل المنوي عند الرجال عندما تكون لزوجته عالية.
- من الأمثلة عليها:
- **Ambroxol** → Mucosolvon ® ويعطى بجرعة 15 ملغم 3 مرات يومياً.
- **Bromhexine** → Bisolvon ® ويعطى بجرعة 8 ملغم 3 مرات يومياً.

❖ **Benzoin tincture**:

❖ زيوت طيارة مثل **Eucalyptol, Menthol**.

2. الربو القصبي: Bronchial asthma



- الربو عبارة عن نوع من أنواع التحسس في القصبات الهوائية تسبب إغلاق في المجاري التنفسية الكبيرة والصغيرة وبالتالي صعوبة التنفس.
- العلاج يكون بالطرق التالية:

أ. أدوية للوقاية من الحساسية مثل: Sodium cromoglycate ,Ketotifen (Zaditin®).

- Sodiumcromoglycate يُعطى على شكل بخاخ (Intal ®).

ب. الكورتيزون مثل: **bndesonide, beclomethasone, prednisolone, betamethasone**

جـ. توسيع القصبات الهوائية بواسطة موسعات القصبات Bronchodilators.

وهي تقسم إلى:

1. مقلدات الودي Sympathomimetics وخاصة مقلدات β_2 (β_2 agonists).

مثل: **Pseudoephedrine, ephedrine, Fomoterol, Terbutaline, Salbutamol**

- هذه الأدوية ترخي العضلات الملساء في القصبات الهوائية فتوسعها.

- من الآثار الجانبية لها أنها تزيد من تسارع ضربات القلب وخاصة Salbutamol (ventolin®) ويعطى حقناً، بخاخ، حبوب، شراب.

- Terbutaline : يعطى على شكل بخاخ وحبوب (® Bricany).

- Fomoterol: يعطى على شكل كبسولات للاستنشاق (® Forodil).

- يمكن إضافة الكوريتزون لهذه المستحضرات لمعالجة حالات الربو الشديدة.

2. مشتقات الزانتين Xanthine derivatires (Purines):

وأهمها **theophylline**، **Aminophylline**

- تعتبر هذه الأدوية فعالة في معالجة الربو ولكنها ذو منسب علاجي صغير لذلك يجب الحذر عند استعمالها.

- **Aminophylline**:

- يُعطى حقناً بالوريد ببطيء شديد بجرعة 250ملغم.

- يعطى أيضاً فموياً بجرعات علاجية ووقائية.

- الاسم التجاري منه: ® Phyllocontin.

- **Theophylline**:

- يُعطى فموياً بجرعة (200، 300) ملغم يومياً.

- الاسم التجاري: ® Uniphyllin.

الآثار الجانبية:

قيء، غثيان، تسارع ضربات القلب، اختلاجات.

- لهذه المجموعة من الأدوية تداخلات دوائية كثيرة مثل موانع الحمل Cimitidin, erythromycine.

حيث تزيد هذه الأدوية من فعالية مشتقات الـ Xanthines.

د. مغيّرات الليوكوترين (Leukotriene modifiers):

- leukotrienes عبارة عن مواد طبيعية تنتجها خلايا الدم البيضاء وتسبب تضيق للقصبات الهوائية (Bronchospasm).

- Leukotrienes modifiers أدوية تمنع وتغلق عمل الـ leukotrienes وهي مجموعة جديدة جداً من الأدوية التي تستعمل لمعالجة الربو العصبي ومنها **montelukast** (Singulaire ®) ويعطى فموياً للأطفال والكبار.

الوحدة الثانية عشر

الأدوية المؤثرة على الجلد

Topically Drugs

الوحدة الثانية عشر

الأدوية المؤثرة على الجلد

Topically Drugs (Drugs acting on the skin)

- الأدوية الموضعية على الجلد (Topically drugs) تتكون في معظمها من:

أ. المادة الفعالة (active ingredient).

ب. القاعدة (vehicle, base) ومن المهم استعمال القاعدة المناسبة في الحالة المرضية المناسبة مع المادة الفعالة المناسبة.

أنواع القواعد (Vechicles) التي تستعمل مع أدوية الجلد الموضعية:

1. Ointments (المراهم).
2. Creams (الكريمات).
3. Powders (المساحيق).
4. Solutions (المحاليل).
5. Pastes (العجائن).
6. gels (الهلاميات).
7. Sprays (الرذاذ).
8. Lotions (الغسولات).

المواد الفعالة التي تدخل في تركيب أدوية الجلد هي كثيرة ونذكر منها:

1. **المضادات الحيوية** وتستعمل في علاج إنتانات الجلد والحروق مثل: **Bacitracin، Neomycine.**

2. **الكورتيزون ومشتقاته** وتستعمل في علاج حالات التحسس الجلدي والأكزيما والصدفية والبهاق مثل: **Betamethasone، Clobetasol.**

3. **مضادات الفطريات** مثل: **Meconazole, Nystatin.**

4. **المطريات** (emoliants):

- وهي مواد ذات طبيعة دهنية تشكل طبقة حافظة للجلد وتمنع تبخر الماء من الجلد فتحافظ على نعومته.
- يمكن استعمال المطريات كقاعدة لأدوية الجلد المختلفة.
- من الأمثلة على المطريات:
  - **Lanolin** (دهن الصوف).
  - white petrolium gel (**Vaselines**).
  - **Paraffin oil.**

5. **الملطفات (Demulcents):**

وهي مواد تعمل على تلطيف الأغشية المخاطية وخاصة أغشية الحلق وتستعمل على شكل حبوب مص (lozengers) أو غرغرة (Gargles) ومنها: الجلسرين، لعابية الصمغ العربي، مثيل سيليلوز.

صبغة البنزوين (**Benzoin tincture**):

6. **الحافظات والماصات:** Protective and absorbents

وهي مواد توضع على الجلد وتغطيه من عوامل الجو الخارجية ولها القدرة على امتصاص الرطوبة ومنها:

1- القطن ومشتقات السيليلوز كالشاش والضمادات والبلاستر.

2- التالك (**Talc**) سيليكات المغنيسيوم.

3- النشا (**Strach**).

4- الزنك (**Zinc oxide**).

7. القابضات : Astringents

مواد تشد الجلد وتقلل من إفرازاته، وتستعمل كمضادات التعرق مثل:

1. أكسيد الزنك (Zno).
2. Calamine © (أكسيد الزنك + أكسيد الحديديك).
3. كبريتات الزنك ($ZnSO_4$) وتستعمل كقطرة عينية.
4. الاغصاص (Tannins) مثل الموجودة في الشاي.
5. الشبة (Alum).

8. المخرشات irritants

المحمرات : Rubifacients.

المنفطات: Vesicants (Counter irritants).

- هي أدوية لها تأثير مخرش للجلد وتزيد من التروية الدموية للمنطقة التي توضع عليها والقوية منها تسبب تلف للشعيرات الدموية.
- المنفطات: أقوى تخريشاً من المحمرات والمحمرات أقوى من المخرشات، وهي بالعموم: المخرشات بتركيز أعلى تصبح محمرة أو منفطة.

الاستخدام الدوائي لهذه الأدوية:

تستخدم في معالجة آلام الروماتيزم حيث تُعطى دفء عام للمنطقة فتخفف الآلام.

من الأمثلة على هذه الأدوية:

1- الكافور Camphor وهو زيت طيار يستخرج من خشب الكافور يستعمل داخلياً كمقشع وخارجياً للآلام الروماتيزم.

2- المنثول: وهو زيت طيار من نبات النعنع.

3- Icthamol (الأكثامول) ويُعرف باسم المرهم الأسود وله تأثير منفط قوي جداً ويستعمل على الدمامل ويؤدي إلى فتحها وخروج العمل منها.

4- الشطة (Capsaicin) أو الفلفل الأحمر، وهي تستعمل داخلياً طاردة للريح وخارجياً على شكل لبخات لمعالجة الآلام الروماتيزم.

5- **Turpentin oil** (زيت البتربنتين).

9. الكاويات Caustics:

أدوية تستخدم لإزالة الأنسجة غير المرغوب فيها مثل التواليل ومسامير القدم (warts and corns). ومنها:

1. **Trichloracetic acid** (20- 30٪).
2. نيترات الفضة ($AgNO_3$).
3. **Salicylic acid** (10-15٪).
4. **Podophyllin**: ولها تأثير أيضاً مضاد لانقسام الخلايا.

بعض الكاويات بركيز أقل يمكن استخدامها كمزيلة لطبقة الكيرانيت (Keratolytic) مثل:

1. Salicylic acid يمكن استعمالها بتركيز 2٪ كمزيل لطبقة الكيراتين مثل فطريات الرأس والقشرة والتواليل.
2. **Resorcinol** وهو من مشتقات الفينول.

10. أدوية لمعالجة أمراض الصدفية: antipsoriasis

مثل : Cool Tar (القطران) وبعض أدوية الكورتيزون.

11. أدوية لمعالجة مرض البهاق: حيث تزيد هذه الأدوية من تكوين صبغة الميلامين مثل: **Methoxysoralen**، **Meladonine**.

وتدعى هذه الأدوية بصابغات الجلد (Melanizer drugs).

12. أدوية لحماية الجلد من أشعة الشمس (Sunblock):

مثل: **titanium dioxide**، **Aminobenzoic acid**، **Cinnamates**، **anthranilates**

13. أدوية مبيضة للبشرة (Bleaching agent)،

مثل: **Hydroquinone** (Eldoquine ®).

14. أدوية لمعالجة حب الشباب:

مثل: Vitamin A (موضعي **Tritinoin**) (Roacutane ®), **(isotretinoin)**, ويعطى فموياً.

15. أدوية مزيلة للشعر: Hair removal

مثل: **Depilation, Epilation**.

الوحدة الثالثة عشر

الأدوية المضادة للجراثيم

Anti microbial Agents

1- الأدوية المضادة للجراثيم **Antimicrobial agent**

2- السلفوناميدات **Sulphonamides**

3- البنسلينات **Penicillins**

4- السفالوسبورينات **Cephalosporines**

5- الماكرولايد **Macrolides**

6- التتراسيكلين **Tetracyclin**

7- الكلورامفينكول **Chloramphenicol**

8- الامينو جلايكوسيدات **Aminglycosides**

9- مضادات حيوية متعددة الببتيدات Pliy peptides

10- مجموعة الكوينولونز Quinolones

11- مضادات انتانات الجهاز البولي Urinary antisepetic

12- مضادات السل Antituber cular Drugs

13- مضادات العفونة والمطهرات Antiseptic and Dislnfectant

الوحدة الثالثة عشر

الأدوية المضادة للجراثيم Anti microbial Agent

العلاج الكيميائي (Chemotherapy)

تعني المعالجة الكيميائية استعمال الوسائل أو الأدوية بهدف تثبيط أو قتل الكائنات الحية المرضية دون التأثير على أنسجة العائل. وتشمل المعالجة الكيميائية أدوية الجراثيم، الفطريات، الفيروسات، الطفيليات (مثل ديدان أميبا، ملاريا) بالإضافة لمضادات الأورام.

لمحة تاريخية:

حدث خلال مطلع القرن العشرين تطور هائل في المعالجة الكيميائية للأنتانات الميكروبية، إذ كان اكتشاف السلفا عام 1935 بداية لثورة هامة في ممارسة الطب، ويرجع الفضل في اكتشاف المضادات الحيوية للعالم الكسندر فليمنج عام 1928 عندما كان يزرع نموذجاً من Staphelococus، فلاحظ أن فطر البنسلين Pencillium يمنع تضاعف الجرثومة، إلا أنه لم يتم عزل البنسلين بشكل نقي قبل عام 1939. وبعد ذلك تواصلت الاكتشافات لكلا الميكروبات والأدوية الفعالة ضدها. وظهرت المضادات الحيوية عام 1944.

تعاريف ومفاهيم عامة:

- **العدوى (Infection):** هي الأمراض الناتجة عن إحياء دقيقة مرضية مثل الجراثيم والفطريات.
- **الجراثيم (Bacteria):** كائنات وحيدة الخلية مجهرية بدائية الخلية منتشرة في البيئة. وهي نباتية الأصل

- المضادات الحيوية (Antibiotic) نوع من أنواع المعالجة الكيميائية وهي عبارة عن مركبات تنتج من بعض الأحياء الدقيقة تستعمل في تثبيط وقتل كائنات حية دقيقة أخرى.

- مضادات الجراثيم (Antimicrobial) مضادات البكتيريا التي يكون مصدرها إما طبيعي أو صناعي أو شبه تصنيعي.

- **مطهر (Antiseptic)**: مادة لها القدرة على منع نمو الجراثيم، وهي تستخدم للأنسجة الحية. مثل الكحول. ولا تؤثر على الأبواغ (Spores).

- **مزيل للعفونة (Dis infectant)**:مادة لها القدرة على قتل وإبادة الجراثيم ، وهي تستخدم على السطوح غير الحية مثل : Cetramide. ولا تؤثر على الأبواغ.

- **قاتل البكتيريا (Bacteriocidal)**:هي المادة الكيميائية (المضادات الحيوية) القادرة على قتل الخلية البكتيرية.

غالباً ما تتدخل في تكوين الجدار الخلوي، نستخدم في الحالات الشديدة من العدوى الجرثومية مثل التهاب شفاف القلب البكتيري.

- **مانع لتكاثر البكتيريا :(Bacteriostatic)** وهي تلك الأدوية التي تمنع نمو وتكاثر البكتيريا وهي تعتمد على مناعة الجسم في المساعدة على القضاء على الجراثيم.

توقف العلاج قبل النهاية يعني استعادة الجراثيم نشاطها.

تستخدم لعلاج حالات مرضية ممكن السيطرة عليها مثل التهابات الجهاز التنفسي.

- **Selective Toxicity (السمّيّة الانتقائية)**: عادة ما توصف المضادات الحيوية بالانتقائية أو Selective Toxicity أي أنها سامة للخلية الجرثومية ولا تؤثر على خلايا العائل ومن هنا ترجع قيمتها العلاجية.

وهي تعتمد في آلية عملها على مراحل فسيولوجية موجودة في خلايا الميكروب وليست موجودة في خلايا المعيل.

وهنا التركيز المستخدم من المضاد الحيوي مهم اختياره ليؤثر على خلايا الميكروب ويكون محتملاً من العائل.

- **أقل تركيز فعال (MIC) Minimum Inhibitory Concentration**:

أقل تركيز من المضاد الحيوي اللازم لقتل الجراثيم.

مضادات الجراثيم (Anti microbial):

تستعمل بهدف تثبيط أو قتل الجراثيم وتشمل الأدوية المنتجة طبيعياً (مضاد حيوي)، والأدوية المصنعة و شبه المصنعة. وقد تستعمل بهدف الوقاية، وبهدف العلاج.

القواعد العامة لاستعمال الأدوية المضادة للجراثيم:

لاختيار المضاد الحيوي المناسب لنجاح العلاج يجب أن يعتمد الاختيار على الأمور التالية:

أولاً: التشخيص:

أي تحديد الكائن الحي المسبب للمرض.

- **التشخيص السريري (Clinical Diagnosis)**: للتأكد من وجود عدوى، مكان هذه العدوى، توقع الجرثومة المسببة للمرض، تعطي فكرة عن المضاد الحيوي الذي يجب استخدامه.

(**ملاحظة**: في حالة وجود خطر على حياة المريض نبدأ العلاج من هذه

الخطوة فيعطي المريض مضاداً حيوياً فعالاً واسع الطيف لإنقاذ حياة المريض).

❖ **التشخيص المخبري (Bacteriological diagnosis):**

تؤخذ عينة للفحص المخبري.

1- فحص جرام (التصبغ) لنعرف هل البكتيريا جرام موجب أو جرام سالب (فحص سريع، يساعد على الاختيار الأولي للمضاد الحيوي).

2- أو عمل زراعة للتأكد من نوع البكتيريا لتحديد المضاد الحيوي الفعال بدقة أكثر.

(**ملاحظة:** تؤخذ العينة قبل بداية العلاج حتى لا تتأثر النتائج المخبرية).

❖ **فحص الفعالية (الحساسية) (Sensitivity test):**

وهو فحص مخبري للتأكد هل المضاد الحيوي فعال ضد البكتيريا أم أن البكتيريا اكتسبت مناعة (مقاومة) ضده.

يسمى الفحص المستخدم (Disk- Diffusion Test):

الفحص: توضع أقراص مشبعة من مضادات حيوية مختلفة فوق سطح آجار زرعت فيها الكبتيريا المسببة للمرض ونقيس حول كل مضاد حيوي مسافة (Inhibition zone) لتحديد أكثر المضادات الحيوية فعالية.

ثانياً: عوامل تتعلق بالمضاد الحيوي

1) حركية الدواء Pharmaco kinetics:

حتى يكون المضاد الحيوي فعالاً يجب أن يصل لمكان الفعل بالتركيز الفعال (ولا يكفي أن يكون فعالاً ضد الميكروب مخبرياً)

- بعض المضادات الحيوية لا تمتص من الجهاز الهضمي، أو تتكسر بفعل الأحماض والأنزيمات. لذلك يجب أن نختار طريقة أخرى كإعطائه بالحقن.

- من المهم أن يصل المضاد الحيوي لمكان الجرثومة فإذا كان الشخص مصاباً بالتهاب السحايا يجب اختيار مضاد حيوي قادر على اختراق أغشية الدماغ BBB والوصول للبكتيريا بالتركيز الفعال.

(**ملاحظة**: في الحالات الشديدة ممكن حقن المضاد الحيوي مباشرة للـ CSF فنضمن الوصول بسرعة وبتأثيرات جانبية أقل).

- طريقة طرح الدواء t½ للدواء ضرورية لمعرفة إعطائه على فترات مناسبة، والمحافظة على تركيز معين داخل الجسم.

2) سمية المضاد الحيوي Toxicity of Antibiotic

❖ أما تكون على شكل أعراض تحسسية Allergic hypersensetivity تكون إما بسيطة أو قد تصل لصدمة تحسسية.

❖ أو سمية مباشرة مثل سمية العصب السمعي في الامينوجلايكوسيدات. سمية على الخلايا المولدة للدم مثل الكلورامفينكول.

سمية الكلى والكبد في التتراسيكلين.

❖ أو سمية غير مباشرة نتيجة العدوى المركبة Super Infection* المعالجة بالمضادات الحيوية واسعة المفعول تؤدي لموت البكتيريا الحميدة بالجسم، مما يساعد على نمو جراثيم من نوع آخر (مثل الفطريات) في الجهاز التنفسي والهضمي والتناسلي.*

❖ تتكون بعض الفيتامينات مثل VB , VB_{12} بواسطة البكتيريا النافعة، ينتج عن المضادات الحيوية نقص في هذه الفيتامينات.

---

* العدوى المركبة: تتعايش العديد من الكائنات الحية مع الإنسان وجميعها تتنافس مع بعضها البعض لتحقيق التوازن غير المؤذي، فمن ناحية يقتل المضاد الحيوي المستعمل الجراثيم المرضية بالإضافة للجراثيم النافعة بينما تغذي وتتضاعف الجراثيم غير المستجيبة للعلاج لينتج مرض ثانوي آخر.

* يسبب Gray baby Syndrome.

تركيز المضاد الحيوي Level of Antibiotic:

بشكل عام يجب أن يكون تركيز المضاد في الدم أكثر من أقل تركيز فعال أي أكثر من MIC بقليل.

ثالثاً: عوامل تتعلق بالمريض Patient Factors:

1- الجهاز المناعي : إذا كان الجهاز المناعي جيداً ممكن الاعتماد على مضاد حيوي موقف للنمو (bacteriostatic) بينما نحتاج إلى (bactaiocial) قاتل للبكتيريا في حالة جهاز مناعي ضعيف.

2- العمر بعض المضادات الحيوية سامة للأطفال مثل (Chloramphenicol).

3- الحالة الصحية خاصة الكبد والكلى.

4- الجنس، والحمل عند النساء ، والوزن.

5- مكان الالتهاب ، وشدته.

6- استجابة المريض للعلاج.

7- عوامل جينية.

- استعمال أكثر من مضاد حيوي Combination of Antibiotic:

يستخدم أكثر من مضاد حيوي واحد لأهداف:

1- للحصول على فعالية أكثر (تآزر تقوية).

2- لاعطاء مجال واسع في الفعالية (طيف أوسع).

3- لتقليل حدوث المناعة والمقاومة البكتيرية.

4- لتقليل الآثار الجانبية.

5- في الحالات الشديدة عندما لا يوجد تشخيص لنوع الجرثومة (Emperic therapy).

6- العدوى المشتركة من أكثر من ميكروب.

ولا نلجأ لاستخدام أكثر من مضاد حيوي إلا عند الضرورة لتفادي بعض المساوئ:

1- تعريض المريض لآثار جانبية أكثر.

2- العدوى المركبة Super Infection.

3- ممكن أن تضارب الأدوية تأثيرات بعض.

4- حتى لا ينتج عنها تطور للمقاومة لكل الأنواع .

5- أقل كلفة.

أنواع المشاركة:

1- مشاركة إضافية Additives

2- مشاركة تآزر Synergestic (إعطاء مضادين حيويين الفعل لكلاهما أكبر من فعالية كل منهما).

3- مشاركة تضاد Antagonism

(كل منهما يضاد تأثير الآخر)

ملاحظات:

- لا يجوز استخدام مضاد حيوي قاتل مع موقف نمو حيث ينتج عنه مشاركة تضاد.

- استعمال مضاد حيوي موقف للنمو مع موقف للنمو ينتج عنه مشاركة إضافية.

طرق إعطاء المضادات Route of Drug Administration:

1- **بالفم** : عندما يكون المضاد الحيوي فعالاً بالفم، والحالة المرضية مستقرة.

2- **بالحقن** : في الحالات الشديدة عن طريق الوريد: في الانتانات الخطيرة أو صعب أخذ الدواء عن طريق الفم.

القاعدة في معظم الأدوية الوريدية أن تعطى ببطء عن طريق الحقن.

3- **موضعياً** : ولها مضادات حيوية خاصة بها على شكل كريم ، مرهم، بودرة.

❖ مراهم أو قطرات بالعين، ويجدر الذكر أن المضاد الحيوي الذي يفضل لعلاج التهابات العين أن يستطيع اختراق أغشية العين، لذا يجب أن يكون منحلا بالدهون مثل Chloramphenicol بينما لا يفضل لهذه الغاية Penicillines.

4- يمكن أن يحقن المضاد الحيوي مباشرة في السائل الشوكي، العظم، شغاف القلب.

في حالات الانتانات الشديدة وعندما يصعب على الدواء النفاذ للنسيج المصاب.

مدة العلاج:

أفضل طريق للتأكد من الشفاء التام وإمكانية إنهاء العلاج بزراعة عينة والتأكد من خلوها من الانتان ولكن هذا ليس ممكناً دائماً.

غالباً يستمر العلاج من يومين إلى ثلاثة بعد توقف الأعراض السريرية.

فشل العلاج:

من أسباب فشل العلاج في المضادات الحيوية:

1- خطأ في التشخيص، أن يكون الالتهاب فيروسي.

2- خطأ في اختيار المضاد الحيوي المناسب، أو استعماله أو عدم إنهاء العلاج، أو التأخر في بداية العلاج.

3- أن تكون الجراثيم قد اكتسبت مناعة ضد المضاد الحيوي.

4- نقص بمناعة الشخص المصاب.

5- عدم القضاء على الجرثومة بشكل نهائي يؤدي ذلك إلى استعادة نشاطها بعد فترة وظهور دورة ثانية من المرض.

تصنيف مضادات الجراثيم

يمكن تصنيف المضادات الجرثومية بعدة طرق:

أولاً: حسب آلية عملها **Mechanism of action**:

I: أدوية تمنع تكوين الجدار الخلوي:

تثبيط صنع الجدار الخلوي، ينتج عن ذلك أن تصبح الخلية ضعيفة وتتحطم.

الأدوية التي تعمل بهذه الآلية:

Bacitracin – Vancomycin – Cycloserine – Penicillin – Cephalosporin

II: أدوية تمنع تكوين البروتينات:

ترتبط مع البروتين على الريبوسوم وتمنع تكوينه وبالتالي تؤثر على نمو الخلية وقيامها بوظائفها.

مثل Lincomycin, Chloramphenicol , Tetracycline, Aminoglycosides, Erythromycin.

III: أدوية مضادة للاستقلاب:

مثل: Sulphonamides , PAS

Trimethoprime, Ethambutol

VI: أدوية تمنع تصنيع الصفة الوراثية على DNA:

مثل: Quinolones + Fluroquinolones.

أو تثبط الصفة الوراثية على RNA مثل Rifampicin

V: أدوية تخرب الغشاء السيتوبلازمي:

وتؤثر على نفاذيته

مثل: Polymixin, Colistine, Nystatine

ثانياً: يمكن تصنيف المضادات حسب مدى التأثير (Spectrum of action).

I: أدوية ضيقة الطيف **Narrow spectrum** وهي فعالة ضد الجراثيم من نوع G+ ve* مثل Penicillin G

أو فعالة ضد الجراثيم من نوع G-ve مثل Gentamicin

II: أدوية واسعة الطيف **Wide Spectrum** وهذه الأدوية فعالة ضد الجراثيم G+ve وG-ve.

ثالثاً: حسب طبيعة فعلها:

1) Bacteriostatic

2) Bacteriocidal.

المقاومة البكتيرية Drug Resistance:

المقاومة (المناعة) البكتيرية:أي أن صنفاً معيناً من البكتيريا والتي عادة ما تكون حساسة للمضاد الحيوي، تصبح مقاومة ولا تستجيب للعلاج، ويصبح المضاد الحيوي غير قادر على قتل البكتيريا أو منع تكاثرها.

ينتج عن المقاومة البكتيرية ⇐ فشل العلاج السريري بالمضادات الحيوية.

أسبابها: إن المقاومة هي من فعل البكتيريا نفسها حيث يحدث تغيير في البكتيريا نفسها تجعلها قادرة على مقاومة المضاد الحيوي (عن طريق طفرات وراثية).

---

* تم تصنيف الجراثيم إلى جراثيم موجبة أو سالبة الجرام وذلك حسب تفاعل الجراثيم مع صبغة غرام، فعند الصبغ بواسطة صبغة غرام إذا حافظت الجراثيم على لون الصبغة البنفسجي تكون موجبة الغرام (G+ve) بينما سالبة الجرام (G-ve) فهي تلك التي تفقد لون الصبغة البنفسجي ويعود ذلك إلى أن سالبة الجرام تحوي على طبقة خارجية بروتينية دهنية إضافة إلى طبقات قليلة من الببتيدوجلايكان.

كيف تقاوم البكتيريا المضاد الحيوي:

1) إما أن تنتج أنزيمات تكسر المضاد الحيوي مثل أنزيم β- Locatmase الذي يحطم البنسلين.

2) تحدث البكتيريا تغيرات في الغشاء الخلوي فلا تسمح للمضاد الحيوي بالعبور.

3) تغيير المستقبلات (الهدف) الذي يعمل عليه المضاد الحيوي مثل بكتيريا تغير من أنزيم RNA- Poly merase غير قادر على الارتباط مع دواء Rifam picine.

4) القفز على مرحلة الحساسية:

مثل Trimethoprim: يعمل على أنزيم Dihdroreduatse فيحل محل الأنزيم ويعمل سلسلة من الخطوات تمنع تصنيع Folic acid.

في حالة البكتيريا المقاومة للـ Trimethoprime تغير البكتيريا من طريقة تصنيعها للـ Folic Acid أو تعمد إلى الحصول عليه جاهزاً من الغذاء.

انتقال المقاومة:

متى ما حدثت المقاومة في بكتيريا فإنه من السهل انتقالها.

1- من جيل لآخر بالكروموسومات. (مقاومة وراثية)

2- أو من صنف لآخر إما بالكروموسومات أو البلازميد Plasmid* أو جينات قافزة*. (وتسمى بالمقاومة المكتسبة).

---

* بلازميد Plasmid عبارة عن DNA دائري وملتف خارج النواة يحمل معه جينات المقاومة.

* جينات قافزة Transposone مقطع من DNA ينتقل من خلية لأخرى عن طريق جسر Bridge.

المقاومة المتقاطعة Cross Resistance:

أي أن البكتيريا التي اكتسبت مقاومة ضد مضاد حيوي من نوع معين تصبح قادرة على مقاومة مضادات حيوية أخرى من نفس النوع أو نوع آخر.

مثلاً: ظهور مقاومة ضد Cephalosporines تظهر مقاومة ضد جميع أنواع السيفالوسبورينات وضد أنواع أخرى بشكل جزئي مثل Erythromycin و Tetracycline.

كيف نمنع المقاومة:

1- استخدام المضادات الحيوية عند الحاجة فقط، واستكمال العلاج الكيميائي كاملاً.

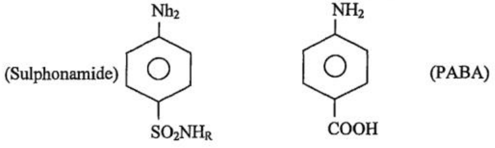
2- عدم استخدام مضادات حيوية لأمراض فيروسية، أو دون التشخيص الكامل للالتهاب.

3- اختيار مضاد حيوي سريع وضيق الطيف لا نستخدم واسع الطيف إلا في ظروف معينة.

4- استخدام أكثر من مضاد حيوي واحد عند الحاجة لعلاج طويل مثل علاج السل.

أولاً: السفلوناميدات Sulphonamides

السفلوناميدات هي مركبات عضوية كبريتية من مشتقات حامض (Para amino benzoic acid).



(تختلف السلفوناميدات فيما بينها باختلاف مجموعة R)

مصدرها: هي مركبات تصنيعية (تخليقية).

أهميتها: اكتشفت السفوناميدات عام 1935 من قبل العالم دوماك (Gerhard Domagk)، في الوقت الحاضر انحصر استعمالها لاكتساب الكبتيريا مقاومة ضدها، وتوفر مضادات حيوية أقوى فعالية وأكثر أماناً.

المفعول: توقف السفواميدات نمو الجراثيم Bacteriostatic وتعتبر واسعة الطيف حيث إنها فعالة ضد الجراثيم.

موجبة الجرام ← **مثل**
- StaphIlococcus*
- Strepto coccus*

سالبة الجرام ← **مثل**
- Meningo coccus*
- Gonococci*

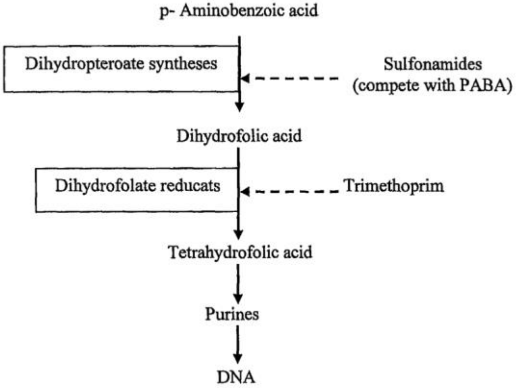
---

* المكورات العنقودية: تسبب التهاب الجلد والبثور وتسممات غذائية.
* المكورات السحية: تسبب انتانات الجهاز التنفسي.
* المكورات السحائية: تسبب التهاب السحايا.
* المكورات البولية: تسبب مرض السيلان.

- * Penumo coci
- * Ecoli
- * Shigella

❖ كما أنها فعالة ضد الجراثيم المسببة للطاعون والغنغرينا والجمرة الخبيثة (Anthrax) و Toxoplasma (داء المقوسات) والكلاميديا.

آلية العمل



* المكورات الرئوية: تسبب التهابات رئوية.
* الشرشيات: تسبب التهاب القولون والتهاب المجاري البولية.
* الشجلا تسبب الزحار.

- تعتمد السلفانوميدات في عملها على الشبه بالتركيب بينها وبين PABA، لذلك تنافسها على أنزيم Dihydor pteroate synthetase الضروري لتكوينFolic acid وهذا يؤدي لنقص Folic acid وبالتالي صنع Purine و Thymidine المهمين لتكوين DNA مما يوقف من تكاثر الخلية البكتيرية.
- بما أنها تمنع من تصنيع حمض الفوليك إذن السلفوناميدات تؤثر على الجراثيم التي تصنع حمض الفوليك بنفسها أما التي تكتسب حمض الفوليك ولا تصنعه فهي لا تستجيب لهذه المركبات.

المقاومة ضد السلفوناميدات:

تكتسب البكتريا مناعة ضد مركبات السلفا:

1- إما بتصنيع PABA بكميات كبيرة.

2- تغيير طريقة صنعها لحمض الفوليك.

3- إنتاج أنزيم Dihydor pteroate synthetase قليل التأثير على السلفانوميدات.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: تمتص السلفوناميدات بسرعة من الجهاز الهضمي من الأمعاء - بعض السلفا لا تمتص لذلك تستخدم موضعياً لعلاج التهاب الأمعاء.

التوزيع: ترتبط ببروتينات الدم مما يطول مفعولها وهذا يؤثر على كونها قصيرة المفعول أو متوسطة المفعول أو طويلة المفعول على حسب ارتباطها ببروتينات الدم.

- تصل بعض مركبات السلفا إلى السائل الشوكي CSF مثل Sulfadiazine مما يجعله فعالاً لعلاج التهاب السحايا.
- تصل مركبات السلفا للجنين حيث تستطيع اختراق المشيمة.

الاستقلاب: تستقله مركبات السلفا بتفاعلات الأستلة (Acetylation)

فينتج مركبات غير فعالة وقليلة الذوبان.

الإطراح: تطرح عن طريق الكلى بالترشيح الكبيبي.

الاستعمالات:لقد حلت المضادات الحيوية محل السلفانوميدات في الكثير من الاستعمالات إلا أنها الدواء المفضل في بعض الانتانات.

1- التهابات الجهاز البولي UTI.

2- التهابات السحايا Meningitis.

3- انتانات الجهاز التنفسي. (RTI)

4- الزحار الباسيلي Bacillary Dysentry.

5- موضعياً في الحروق على الجلد مثل Mefenide ولزقات Sulfamylon.

الآثار الجانبية:

1- أعراض التحسس: طفح جلدي، حمى، حكة.

2- تأثيراتها على الجهاز البولي ← تترسب السلفانوميدات في البول الحمضي في الأنابيب الكلوية مسببة (Crystal urea) حيث يسبب تهيجاً وإثارة في المجاري البولية، وظهور الدم في البول (Hemat urea).

يمكن الوقاية: بقلونة البول (إعطاء ($NaHCo_3$) أو بإعطاء كميات كبيرة من الماء.

3- تأثيراتها على نخاع العظم ← من نقص الكريات البيض، نقص الكريات المحببة، فقر الدم.

مضادات الاستطباب:

1- الحمل ، الإرضاع.

2- الأطفال دون الشهرين من العمر.

3- كبار السن.

تصنيف مركبات السلفا

تصنيف السلفونامديات بشكل عام وفقاً لسرعة ومدى امتصاصها وإطراحها وتكرر جرعاتها للمجموعات التالية:

أولاً: مركبات السلفا قصيرة المدى سريعة المفعول.

وتعطى كل 4-8 ساعات ، تستعمل فموياً.

الأدوية :

Sulfa pyridine

Sulfa diazine يستخدم لعلاج التهاب السحايا حيث يصل إلى csf

Sulfa merazine

Sulfadimine

Sulfa methiazole

Sulfa thiazole لا يستخدم في الوقت الحاضر بسبب سميته.

Sulfa furazole

ثانياً: مركبات السلفا متوسطة المفعول :

تعطى كل 12 ساعة ، فموياً.

Sulfa methoxazole يستخدم مع Trimethoprim ليقوى مفعوله.

ثالثاً: مركبات السلفا طويلة المفعول :

تعطى كل 24 ساعة ، لأن طرحها بطيء

Sulfa dimethoxine

Sulfa methoxypyridazine

Sulfa methoxydiazine

رابعاً: مركبات السلفا قليلة الامتصاص وتستعمل بشكل رئيسي لتأثيرها الموضعي بالأمعاء. Pthalylsulfathiazole

Sulfaguanidine: يستخدم لعلاج الزحار.

خامساً: السلفانوميدات التي تستعمل لأغراض معينة:

Mefenid: يستخدم لعلاج الحروق (الانتانات المصاحبة للحروق) يستخدم على شكل كريم.

اسم تجاري: (Sulfamylon®)

Sulfacetamide: يستخدم على شكل محلول لعلاج انتانات العين، الأنف والأذن.

Silver Sulfa Diazine: يستعمل محلول 1٪ لعلاج الحروق .

اسم تجاري: (Silvadene®)

SulfaSalazine: يعطى عن طريق الفم لعلاج التهاب القولون التقرحي (Ulcerative Colitis) يصل ثلثيه للقولون دون امتصاص.

اسم تجاري: (Sulfazonpyrine®).

ترامبيثوبريم (Trimethoprim)

يعطى مزيج من Sulfamethoxazole + Trimethoprim لعلاج الالتهابات التنفسية والبولية.

يسمى المزيج **(Co-trimoxazole)**

وهو يحتوي على : 80mg Trimethoprim / 400 mg Sulfamethoxazole

الفائدة المرجوة من استخدام المزيج

1- تشارك تقوية حيث إن كلاً منهما يعمل على مرحلة من مراحل تكوين DNA.

2- المزيج قاتل للبكتيريا Bacteriocidal بينما كلاً منهما موقف لنمو البكتيريا.

3- تقليل ظهور المقاومة عند الجراثيم.

اسم تجاري: يوجد Co-trimoxazole تحت اسماء تجارية مختلفة مثل: (Bactrim®) , (Septrim®)

ثانياً: المضادات الحيوية
التي تحتوي على حلقة بيتا لاكتام
β - Lactam Antibiotics

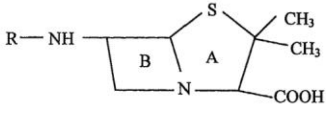
وتشمل هذه المجموعة البنسلينات والسيفالوسبورينات

البنسلينات Penicillins

أول من اكتشفها العالم فليمنج (Alexander Fleming) عام 1929 واستعمل علاجياً عام 1943 وهو أول المضادات الحيوية، التي احدثت ثورة في المداواة وسهل السبيل لاكتشاف المضادات الحيوية الأخرى.

مصدره: نحصل على البنسلين من فطر Penicillium notatum وكثير من البسنلينات في الوقت الحاضر تحضر تخليقيا.

التركيب الكيميائي



1. يتكون جزيء الينسلين من النواة وهي تحتوي حلقة Thiazolidene (حلقة A) متصلة مع حلقة β-Lactam (حلقة B).
2. كما يتكون من السلسلة الجانبية R

تتنوع البنسلينات شبه التصنيعية والتصنيعية باختلاف مجموعة R أي السلسلة الجانبية وكلها تشترك بنفس النواة.

- وجود النواة والسلسلة الجانبية بشكل سليم هو الذي يحدد فعالية البنسلين ضد الجراثيم.
- لكن السلسلة الجانبية بجانب كونها مهمة لفعالية البنسلين ضد الجراثيم، فإنها تحدد أيضاً ثبات الدواء ضد التخريب بواسطة حوامض المعدة وضد التخريب بواسطة أنزيم β- Lactamase.
- تتغير R أي السلسلة الجانبية من مستحضر لآخرمن مجموعة البنسلينات شبه التخليقية لنحصل على ميزات وهي:

- إما تحسن الفعالية (أي تصبح ضد مدى واسع من الجراثيم).

2- ممكن إعطاؤه عن طريق الفم (يقاوم عصارة المعدة).

3- لتقليل المقاومة البكتيرية.

آلية العمل:

البنسلينات تعتبر قاتلة للخلية البكيترية (Bacteriocidal) حيث إنها تمنع تكوين الجدار الخلوي في البكتيريا عن طريق ارتباطها بـ Penicillin (PBP'S) Binding Proteins(s) فلا يتكون Peptidoglycan المكون للجدار الخلوي فتصبح الخلية البكتيرية ضعيفة ثم تحللها وإبادتها.

المقاومة الجرثومية:

إن الطريقة الرئيسة للمقاومة البكتيرية هي بإفراز الجراثيم لأنزيمات البنسليناز أو β- Lactamase حيث هذا الأنزيم يخترق حلقة β- Lactamase فيفقد الدواء فعاليته.

الأعراض الجانبية:

(يعتبر البنسلين من المضادات الحيوية التي لها آثار جانبية قليلة).

1- الحساسية وأعراض التحسس: حيث إن (1-5٪) من الأشخاص تظهر عندهم أعراض التحسس للبنسلين وتتراوح الأعراض من بسيطة مثل

حكة، طفح جلدي إلى شديدة جداً حيث قد تسبب صدمة تحسسية، إذا ظهرت أعراض تحسس تجاه نوع من البنسلينات فلا يجوز إعطاؤه نوعاً آخر لذلك يجب فحص التحسس للبنسلين قبل كل كورس علاجي.

2- العدوى المركبة: يسبب البنسلين قتل أنواع البكتيريا النافعة بالأمعاء مما يسهل الإصابة بهجمات بكتيرية ضارة مما يسبب عدوى جديدة، تظهر أعراضها كاضطرابات هضمية، غثيان، إسهال، قيء (هي نادرة الحدوث إلا في البنسلينات واسعة الطيف).

3- التخريش الموضعي وتتمثل بألم مكان الحقن، التهاب الوريد التخثري (Thrombophlebitis) إذا ما استخدم وريدياً.

4- أعراض سمية على الجهاز العصبي (فقط بالجرعات الوريدية العالية).

الحركية الدوائية:

تختلف بشكل كبير من نوع لآخر من أفراد المجموعة.

امتصاص:

بعضها يتكسر بأحماض المعدة .

بالحقن العضلي جميعها يمتص بسهولة وبسرعة.

بالحقن الوريدي يفضل بالتسريب الوريدي البطيء.

- ❖ لا يعطى البنسلين مص أو مضغ لأنه يؤدي لتقرحات والتهاب في اللسان، ويميل لون اللسان إلى البني.
- ❖ لا يعطى على شكل مراهم لأن البكتيريا التي تعيش على الجلد تقوم بتخريب البنسلين بواسطة أنزيم Penicillinase.

التوزيع: ترتبط ببروتينات الدم بشكل متفاوت

تستطيع اختراق المشيمة.

لا تصل للعين أو CSF.

الاطراح: معظمها عن طريق البول.

نسبة قليلة من الدواء تطرح بالحليب أو اللعاب يستعمل دواء Probencid لإطالة مفعول البنسلين إذ يتنافس معه على الطرح بالأنابيب الكلوية ويحافظ على تركيز البنسلين عالٍ بالدم.

تستقلب: نسبة 30٪ عن طريق الكبد.

ملاحظة : لا تحضر على شكل محاليل لأن ثباتيتها قليلة.

المستحضرات:

أولاً: بنسلين جـ Penicillin G:

ويسمى أيضاً **Benzyl Penicillin** بنسلين طبيعي

حركية الدواء: لا يعطى بالفم لأن العصارة المعدية تقوم بإتلافه، فامتصاصه قليل من القناة الهضمية.

❖ يعطى بالحقن العضلي أو الوريدي.

الوردي كل 2–4 ساعات . تعطى 5 مليون وحدة.

بالحقن العضلي 1–5 مليون وحدة دولية كل 4 ساعات.

فعاليته واستخدامه:

فعال ضد بكتيريا G+ve وقليل من G-ve لذا فهو العلاج المختار في حالات:

1- العدوى البكتيرية المسببة لها Staphylococcus, Meningo coccus, Strepto coccus Penumo coccus.

2- الاختيار العلاجي الأول لداء السفلس.

3- السحايا (يعبر للسائل الشوكي في حالات التهاب السحايا).

4- كوقاية من الحمى الروماتزمية Rheumatic fever.

5- الدفتيريا.

6- العدوى الجنسية (مثل السيلان).

7- الحروق.

عيوبه:

1- يتخرب بأحماض المعدة وقليل الامتصاص، يجب إعطاؤه حقناً.

2- عمره الحيوي قصير، يجب تكرار الجرعة كل 4 ساعات.

3- المناعة البكتيرية ضده تنشأ بسرعة.

4- ضيق الطيف.

مما استدعى البحث عن مشتقات أخرى شبه تصنيعية وتصنيعية للحصول على بنسلينات.

ثانياً: البنسلينات المقاومة لعصارة المعدة:

البنسلين ف **Penicillin V**:

بنسلين شبه تصنيعي ويسمى **Phenoxymethyl penicillin**.

- مقاوم لحموضة المعدة، يعطى عن طريق الفم يعطى على شكل أملاح البوتاسيوم حيث إنها تساعد على الذوبان.

الجرعة: 250-500 ملغم كل 6-8 ساعات قبل الطعام.

تأثيراته واستخدامه: يشبه تأثيرات بنسلين جـ لكنه أقل فتكاً وغير فعال ضد البكتيريا G-ve.

لا يستخدم في التهاب السحايا.

يستخدم لعلاج الانتانات البسيطة والمتوسطة في الجهاز التنفسي والجلد والأنسجة اللينة.

اسم تجاري: (Ospen®).

فينشيللين **Phenethicillin**:

يشبه Penicillin V:

ثالثاً: البنسلينات طويلة المفعول:

لسرعة إطراح البسنلين جـ كانت الحاجة لإيجاد مستحضرات طويلة المفعول.

1- بروكايين بنسلين جـ **Procaine Penicillin G**:

مركب من البنزيل بنسلين والبروكايين، قليل الذوبان في الماء يمتد مفعوله 12-24 ساعة.

طريقة الإعطاء: تعطى بالحقن العضلي.

2- بنزاثين بنلسين جـ **Benzathin penicillin** G:

ملح من البنزاثين مع البسنلين جـ هذا الملح أقل ذوباناً في الماء من بروكايين بنسلين.

بالتالي فهو أبطأ امتصاصاً وأطول مفعولاً يعطى بالعضل ويستمر مفعوله من 2-4 أسابيع.

استخدامه:

1- كوقاية من الانتانات أثناء عملية استئصال اللوزتين ويعطى قبل العملية.

2- للوقاية من تكرر الحمى الرثوية Rheumatic fever.

رابعاً: البنسلينات المقاومة لخميرة البنسلييز:

تحتوي هذه البنسلينات على سلسلة جانبية تجعلها مقاومة لخميرة البنسيلينيز يستخدمونها في حالات البكتيريا المنتجة للبنسيللينيز.

1- ميثسيللين Methicillin:

- لا يعطى بالفم لأنه يتخرب باحماض المعدة.
- أقل فعالية من البنسلين جـ.
- له سمية مختلفة مثل التبول الدموي، سمية على النفرون.

❖ استخداماته محدودة لأنه ظهر أن بكتيريا Staphylococcus مقاومة تجاه هذا الدواء.

2- مجموعة ايزوكساسيل Isoxazyl Penicillin:

وتضم هذه المجموعة **Oxacillin , Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin**.

❖ ثابتة في الوسط الحامضي، تعطى عن طريق الفم قبل الأكل بساعة.

❖ تفيد في علاج بكتيريا Staphylococcus المنتجة لأنزيم البنسيلينيز.

الجرعة 250-500 ملغم كل 6 ساعات.

يمكن إعطاؤها بالحقن العضلي أو الوريدي بالحالات الشديدة.

3- نافسلين Naficillin:

فموياً امتصاصه غير منتظم وبطيء لا يعطى عن طريق الفم أقل فعالية من Benzyl penicillin.

خامساً: البنسلينات واسعة الطيف: Broad spectrum penicillins

ويمتد مفعولها ضد البكتيريا G+ve و G-ve.

1- الامبسيلين Ampicillin:

فعاليته: تشبه فعالية البنسلين جـ بالإضافة إلى فعاليته ضد البكتيريا سالبة الجرام .

حركية الدواء: ثابت بالمعدة، جيد الامتصاص، يعطى عن طريق الفم يتأثر امتصاصه بالأكل، يعطى قبل الطعام.

الجرعة: 250-500 ملغم/ 4 مرات يومياً قبل الطعام.

المقاومة البكتيرية: يخرب بواسطة أنزيم البنسيلينز لذلك لا يستخدم في حالات البكتيريا. Staph.

طرق إعطاؤه: يعطى بالفم، الحقن الوريدي، الحقن العضلي.

أسماء تجارية: Penbritin , Ampidar.

استخدامه: التهابات الجهاز التنفسي.

التهابات الجهاز البولي UTI.

السيلان ، التيفوئيد، السحايا

محدود الفعالية لأن البكتيريا طورت مقاومة تجاهه.

آثاره الجانبية:

1. إسهال لأنه لا يمتص بالكامل ويخرب البكتيريا بالأمعاء.
2. التحسس.

2- الأموكيسيللين Amoxicillin:

له نفس تأثيرات الامبسلين، نفس الطيف الجرثومي والفعالية إلا أنه:

- أفضل امتصاصاً من المعدة ولا يتأثر بوجود الطعام.
- أعلى تركيزاً في بلازما الدم.
- جرعته $\frac{1}{2}$ جرعة الامبسلين ويعطى 3 مرات يومياً.
- أقوى ضد المكورات العنقودية والسالمونيلا.
- اقل إحداثاً للأسهال.
- لا يفيد في حالات الشيجيلا لأنه يمتص بالقسم العلوي من الأمعاء فلا يصل بتركيز عالي للأسفل.

الجرعة: 250-500 ملغم/ 3 مرات يومياً أي كل 8 ساعات قبل أو بعد الطعام.

أسماء تجارية: (Hiconcil®), (Amoxil®), (Ospamox®).

3- تالامبسيللين **Talampiciliin**.

4- بيفامبسيللين **Pivampicillin**.

5- بيكامبسيللين **Becampicillin**.

سادساً: البنسلينات المقاومة للبسودوموناس

Anti Pseudomonus penicillin

هـذه البنسـيلينات واسـعة الطيـف G+ve و G-ve وتتمـيز بفعاليتـها ضـد البكتيريا Pseudomonus * العنيدة، البروتيس. (المتقلبات)

❖ المشكلة أن المقاومة البكيترية تنشأ ضدها بسرعة لذلك يجب استخدامها بالحالات الشديدة.

1- كاربنسيللين Carbenicillin:

غير فعال فموياً لأنه يخرب بأحماض المعدة، يعطى حقناً يستعمل حقناً 1-6 غرام/ كل 6 ساعات .

فعالة ضد البسودوموناس سالبة الغرام.

اسم تجاري: (Pyopen®)

2- كارفيسيللين Carfecillin:

مشتق من الكاربنسيللين ، يعطى فموياً يستخدم في حالات الالتهاب المسببة لها Pseudomonus أوProteus.

3- تيكارسيللين Ticarcillin:

يشبه الكاربنسيللين إلا أن له فعالية أقوى ضد pseudomonas.

---

* تسبب هذه البكتيريا سالبة الغرام التهاب الحروق ، التهابات القناة البولية، ممكن استخدام الجنتامايسن معها.

4- ازلوسيللين **Azlocillin**:

يشبه Ticarcellin من الأدوية الحديثة إلا أنه أكثر فعالية تجاه Klebsiella ينتمي لمجموعة ureido penicillins.

5- ميزلوسيللين **Mezlocillin**:

مثل سابقه.

6- بيبراسيللين **Pipracillin**:

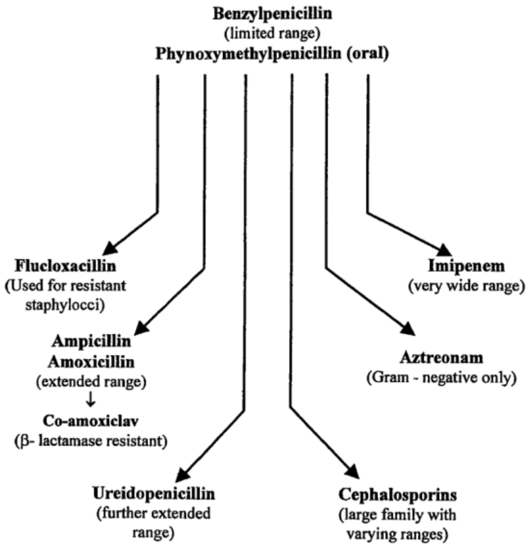
أكثر فعالية من Carbenicillin.

سادساً: مثبطات أنزيمات بيتا لاكتاميز β- Lactamase Inhibitor

❖ **Augmentin**

يحتوي هذا الدواء على (Clavulanic acid + Amoxycilin)

Clavulanic acid ليس له أي تأثير مضاد للبكتيريا إلا أنه يرتبط بأنزيم بيتا لاكتايز ويشل عمله ويمنعه من تحطيم المضادات الحيوية التي من نوع بيتا لاكتام وبالتالي تثبيت الاموكيسيللين ليعمل ضد البكتيريا المنتجة لأنزيم البيتا لاكتاميز.


Benzylpenicillin
(limited range)
Phynoxymethylpenicillin (oral)
Flucloxacillin
(Used for resistant staphylocci)
Ampicillin
Amoxicillin
(extended range)
Co-amoxiclav
(β- lactamase resistant)
Ureidopenicillin
(further extended range)
Cephalosporins
(large family with varying ranges)
Aztreonam
(Gram - negative only)
Imipenem
(very wide range)

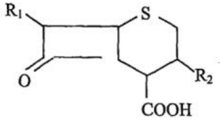
السيفالوسبورينات Cephalosporins

تم عزل السيفالوسبورينات عام 1948.

مصدرها: فطر Cephalosporium Acremonium

تركيبها الكيميائي

تحتوي على حلقة β- Lactam.



تختلف أفراد المجموعة باختلاف السلاسل الجانبية R_1 و R_2.

تقسم مجموعة السفالوسبورينات إلى أجيال ويختلف أفراد كل جيل عن الآخر بالطيف البكتيري الفعال ضده.

آلية العمل:

❖ جميع أفراد السيفالوسبورينات قاتلة ومبيدة للخلية البكتيرية Bacteriocidal.

آلية عملها: تعمل على تثبيط تكوين الجدار الخلوي.

المقاومة البكتيرية:

أ- تقاوم البكتيريا السيفالوسبورينات بإنتاج أنزيم Latamase -β يحطم السيفالوسبورين.

(ملاحظة: هذا الأنزيم مختلف عن الأنزيم المحطم للبنسلين).

ب- تغيير نفاذية الغشاء الخلوي ومنع وصول المضاد الحيوي إلى مكان فعله.

جـ- تغيير أماكن ارتباط المضاد الحيوي.

ملاحظة: تعتبر السيفالوسبورينات فعالة ضد البكتيريا المنتجة لأنزيم Penicillinase الذي يحطم بعض البنسلينات.

تأثيراتها: تعتبر السيفالوسبورينات واسعة الطيف.

- تؤثر على أغلب ايجابيات الجرام وهي أكثر فعالية من البنسلينات ضد الجراثيم موجبة الجرام.
- كثير من سالبية الجرام.

وتختلف فعاليتها من جيل لآخر.

استخداماتها:

1- التهابات القناة البولية والجهاز التنفسي الناتج عن البكتيريا G-ve.

2- وقائية، لمنع حدوث التهابات في العمليات الجراحية.

3- عند المرضى الذين عندهم حساسية من البنسلين، أو عندما تكون الأمراض المسببة لها بكتيريا G-ve مقاومة للبنسلين.

4- التهابات الخمج عندما يكون غير معروف الجرثومة المسببة وتعطى مع أحد الامينوجلايكوسيدات.

5- في علاج انسمام الدم.

6- الجيل الثالث يستخدم لعلاج إلتهاب السحايا.

آثارها الجانبية:

1- الحساسية ، حكة، طفح جلدي.

ملاحظة: هناك حساسية مشتركة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات حيث إن 10٪ من المرضى الحساسون للبنسلين يظهرون أعراض تحسس للسيفالوسبورين.

2- التخريش مكان الحقن العضلي.

3- الإسهال، في السيفالوسبورينات المستعملة فموياً.

4- سمية على النفرون.

5- فقر دم بسبب حلها لكريات الدم الحمراء.

6- التحسس إذا استخدمت موضعياً.

الحركية الدوائية:

- بعض السيفالوسبورينات لا تمتص من الأمعاء.
- تتوزع بشكل واسع بالجسم.
- تركيزها في CSF قليل، فلا تصلح لعلاج التهاب السحايا.
- تتطرح من الكلية.

تصنيف السيفالوسبورينات:

تصنف السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال.

الفروق بين الأجيال:

1- شدة ا لفعالية (تزداد الفعالية ضد G-ve من جيل لآخر).

2- الكلفة (تزداد الكلفة من جيل لآخر).

3- المقاومة البكتيرية (تقل المقاومة من جيل لآخر).

4- الحركة الدوائية. من حيث الامتصاص من الفم والتوزيع (حيث يزداد اختراق الأنسجة وسوائل الجسم مثل CSF من جيل لآخر).

الجيل الأول:

ترجع إلى أنها أول الأدوية المكتشفة.

فعاليته: له فعالية قوية تجاه الجراثيم موجبة الجرام G+ve مثل Streptococci , Pneumococci أما فعاليته تجاه سالبة الجرام فهي متوسطة.

الحركية الدوائية:

امتصاصها: تمتص عن طريق الفم، يتأخر امتصاصها بوجود الطعام.

توزيعها: تتوزع على جميع أنحاء الجسم لا تصل للدماغ، لا تخترق سوائل العين أو البروستات.

الطرح: مع البول دون استقلاب لذا تستخدم بالتهاب الجهاز البولي.

الأدوية:

1- السيفاليكسين Cephalexin:

أكثر السيفالوسبورينات استخداماً عن طريق الفم .

الجرعة: 250-1000 ملغم/4 مرات يومياً.

تستخدم: لعلاج التهابات الجهاز البولي والجهاز التنفسي والأنسجة الجلدية، والأذن الوسطى.

مضادات الاستطباب:

لا يعطى للحامل ، المرضع وفي حالات الفشل الكلوي أو عند الأشخاص الحساسين للبنسللين.

اسم تجاري: (Lexin®), (Ospexin®) , (Keflex®) , (Ultrasporin®).

2- السيفالوثين Cephalothin:

أولها استخداماً

الجرعة: امتصاص بطيء من الفم يعطى عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي فقط 1-2 غم / ك 6 ساعات.

آثار جانبية: يسبب ألم مكان الحقن.

التهاب الوريد التجلطي لذا يعطى بالحقن البطيء.

اسم تجاري: (keflin®)

3- سيفالوردين Cephaloridine:

قليل الاستخدام بسبب سميته على الكلى.

4- سيفادروكسيل Cephadroxil:

يشبه السيفالكسين

يتوزع بشكل جيد، يطرح بالبول دون تغيير.

الجرعة: 0.5 -1 غم كل 12 ساعة.

اسم تجاري: (Duricef®).

5- سيفرادين Cephradine:

نفس الاستطبابات

يطرح بالكلى

الجرعة 250-500 ملغم - 1 غم / 4 مرات بالفم أو الزرق الوريدي أو العضلي.

آثاره الجانبية: الإسهال بعد أن يعطى فموياً.

اسم تجاري: (Velosef®)

6- سيفازولين Cefazolin:

اكثر فعالية تجاه Ecoli و Klebsiella يعطى بالزرق العضلي (قليل الألم) أو الوريدي.

اسم تجاري: (kefzol®)

الجيل الثاني:

فعاليته: أوسع طيفاً من الجيل الأول فعال ضد البكتيريا G+ve بنسبة أقل من الجيل الأول كما أنه أكثر فعالية من الجيل الأول ضد البكتيريا من نوع G-ve مثل Ecoli و H.Influenza

الحركية: لا تصل إلى السائل الشوكي لا تخترق BBB.

الأدوية:

1- سيفاميندول Cefamandole:

يستخدم في حالات الكبتيريا المنتجة لـ β- Lactamase.

الجرعة: 1-2 غرم كل 6 ساعات عن طريق الزرق العضلي أو الوريدي.

اسم تجاري: Mandol

2- سيفيروكسيم Cefuroxime:

يستعمل بالزرق العضلي أو الوريدي بجرعة 0.75-1.5غم/ 3 مرات باليوم أو عن طريق الفم.

اسم تجاري: Zinacef أو Zinnat.

3- سيفوكستين Cefoxitin:

لا يمتص من الأمعاء، يعطى بالحقن. ويمتد مفعوله ليشمل البكتيريا المنتجة لـ β- Lactamase كذلك فعال ضد G+ve و G-ve،

4- سيفاكلور Cefaclor :

يستعمل فموياً.

اسم تجاري : (Ceclor®)

5- سيفبروزيل Cefprozil:

اسم تجاري : (Cefzil®).

الجيل الثالث:

واسع الطيف، أوسع من الجيل الأول والجيل الثاني، أقوى فعالية ضد البكتيريا G-ve.

فعالة ضد الكبتيريا المقاومة المنتجة β-Lactamase.

غالية الثمن

تستطيع اختراق BBB ← تصل إلى CSF لذلك تستخدم لعلاج إلتهاب السحايا.

أفضل لعلاج H.Influenza المسبب للسحايا. و Ecoli المسبب للـ UTI.

فعالة فقط بالحقن.

الأدوية:

1- سيفوتكسيم Cefotaxime:

الجرعة: 1غم بالوريد أو العضل/ كل 12 ساعة.

فعال ضد G+ve و G-ve.

استخدامه: كعلاج السحايا والتهاب الكلى.

اسم تجاري: (Ceflax®).

2- سيفترياكسون Ceftriaxone:

الجرعة: 1–2 غم/ مرة باليوم للكبار بالحقن طويل المفعول، يعبر السائل الدماغي.

الاستخدام: علاج مثالي للسحايا .

السيلان ، التهابات الجهاز البولي.

العظام والمفاصل.

وفي حالات الالتهابات الخطيرة

(للوقاية بالعمليات الجراحية).

آثار جانبية: حساسية

نقص كريات الدم البيضاء

اسم تجاري: (Rocephin®)

3- موكسلاكتام **Moxalactam** :

يعطى Iv أو Im.

اسم تجاري: (Moxam®)

قد يسبب النزيف، يراقب المريض ويعطى Vit K.

4- سيفتيزوكسيم **Ceftizoxime**:

اسم تجاري: (Cefizox®)

5- سيفكسيم **Cefixime**:

فعال فموياً: يقاوم β- Lactamase.

الجرعة: 200-400 ملغم/ مرتين يومياً.

اسم تجاري: (Suprax®)

الجيل الرابع:

من الأدوية الحديثة، نفس فعالية الجيل الثالث تتميز بمقاومة أكثر للبكتيريا المنتجة لخميرة β-Lactamase.

الأدوية:

1- سيفبيم Cefepime:

أكثر فعالية تجاه البكتيريا المنتجة لبيتا لاكتاميز.

الجرعة : 0.5-2 غم/ كل 12 ساعة.

اسم تجاري: (Maxipime®).

الآثار الجانبية:

1. اضطرابات هضمية، غثيان، قيء، إسهال، مغص وألم في البطن.
2. يثبط عمل الكبد، ويؤدي لليرقان.

ثالثاً: مجموعة الماكرولايد

Macrolides Antibiotic

سميت بذلك لأنها تحتوي على عدة حلقات لاكتونية، لها تركيب كيميائي كبير.

الأدوية:

1- الاريثرومايسين Erythromycine:

مصدره: Streptomyces Erythreus

آلية العمل: موقف لنمو البكتيريا (قاتل بجرعات كبيرة) يمنع أو يثبط من تكوين البروتينات.

فعاليته: ضيق الطيف

فعال ضد البكتريا الموجبة الجرام، فعال ضد البكتيريا المنتجة للبنسيلينيز لكن قليل الفعالية تجاه سالبة الغرام.

الحركية الدوائية: يمتص من الأمعاء لكنه يتكسر بواسطة أحماض المعدة لذلك أما أن يعطى على شكل ايستر أكثر ثباتية في الجو الحامضي، أو أن يغلف تغليف معدي.

يبقى من 6-8 ساعات بالغم.

الجرعة: 25- 500ملغم/ 4 مرات يومية بعد الطعام.

استعمالاته:

1- يستعمل للمرضى الحساسين للبنسلين.

2- لقتل البكتيريا المقاومة والعنيدة على البنسلين.

3- يعطى للحامل والمرضع.

آثار جانبية: قليلة لذلك يعتبر الاريثرومايسين من المضادات الحيوية الآمنة.

1- اضطرابات هضمية، غثيان قيء، إسهال، مغص، وألم في البطن.

2- يثبط عمل الكبد، ويؤدي لليرقان.

أسماء تجارية: (Erythromil®), (Erythrodar®), (Propiocin®)

2- روكز ثرومايسين Roxithromycin:

مشتق شبه تخليقي للاريثردمايسين. أكثر ثباتاً في الوسط الحامضي أوسع مفعولاً وأفضل توزعاً في أنسجة الجسم.

اسم تجاري: (Ruxid®)

3- كلاريثرومايسين Clarithromycin:

من مشتقات التخليقية للأريثرومايسين، أفضل امتصاصاً وثباتاً من الاريثردمانين، كما أن الجرعة تعطى مرتين يومياً.

اسم تجاري: (Klacicl®)

4- ازثرومايسين Azithromycin:

مشتق من الاريثرومايسين، طويل المفعول يصل مفعوله حتى 3أيام بعد توقف العلاج، يعطى جرعة واحدة يومياً لمدة 3 أيام فقط.

الجرعة: 500مع – 1غ/ مرة يومياً

لا يعطى مع الأكل قبل الأكل أو بعده بساعتين.

اسم تجاري: (Zithromax®)

5- لينكومايسين Linomycin:

مصدره: Streptomyces Linolensis

آلية عمله: هو موقف لنمو البكتيريا بتركيزات قليلة قاتل ومبيد للبكتيريا بتركيزات كبيرة، يتدخل في صنع البروتين الخلوي.

مفعوله: يتشابه مع الاريثرومايسين في مدى الفعالية وآلية العمل.

فعال ضد البكتيريا G + ve وخاصة cocci، قليل أو معدوم الفعالية ضد G-ve. فعال ضد البكتيريا المقاومة Erythromycin.

الحركية الدوائية:

يعطى عن طريق الفم جيد الامتصاص من القناة الهضمية، يتوزع بشكل جيد، لا يصل للدماغ، يستقلب بالكبد ويطرح بالبول.

استعمالاته:

بسبب سميته يستخدم فقط في الحالات الشديدة.

1- التهاب السحايا (يستطيع اختراق BBB فقط في حالات الالتهاب).

2- التهاب العظم والنخاع العظمي.

3- التهاب الجيوب والأذن الوسطى.

4- التهاب الأنسجة الليفية.

آثار جانبية:

1- الإسهال، الغثيان، المغص، الإسهال قد يكون شديداً لذا ينصح بوقف العلاج.

2- التهاب القولون الكاذب Colitis وقد يكون مميتاً.

3- التهاب اللسان والفم.

4- الحساسية.

أسماء تجارية: (Lincocin®), (Lincodar®).

الجرعة: 500ملغم كل 6-8 ساعات.

قبل الطعام (امتصاصه يتأثر بوجود الطعام)

2- روكز ثرومايسين Roxithromycin:

مشتق شبه تخليقي للأريثادمايسين أكثر ثباتاً في الوسط الحامضي أوسع مفعولاً وافضل توزعاً في أنسجة الجسم.

اسم تجاري : (Ruxid®).

3- كلارثيرومايسين Clarithromycin:

من المشتقات التخليقية للاريثيرومايسين أفضل امتصاصاً وثباتاً من الاريثرومايسين كما أن الجرعة تعطى مرتين يومياً.

اسم تجاري Klaciol.

4- ازثرومايسين Azithromycin:

مشتق من الاريثرومايسين

طويل المفعول يصل مفعوله حتى 3 أيام بعد توقف العلاج يعطى جرعة واحدة يومياً لمدة 3 أيام فقط.

الجرعة: 500 مغم -1 غم/ مرة يومياً.

لا يعطى مع الأكل بل قبل الأكل أو بعده بساعتين .

اسم تجاري: (Zithromax®).

5- لينكومايسين Lincomycin:

مصدره: Streptomyces Linolensis.

آلية عمله: هو موقف لنمو البكتيريا بتركزيات قليلة قاتل ومبيد للبكتيريا بتركزيات كبيرة يتدخل في صنع البروتين الخلوي.

مفعوله: يتشابه مع الاريثرومايسين في مدى الفعالية وآلية العمل.

فعال ضد البكتريا G+ve وخاصة cocci، قليل أو معدوم الفعالية ضد G-ve فعال ضد البكتيريا المقاومة Erythromycin.

6- كلنداميسين Clindamycin:

أحد مشتقات Licomycin:

مفعوله: مثل مفعول Lincomycin لكن امتصاصه أفضل من الجهاز الهضمي ولا يتاثر بوجود الطعام.

كما أنه أقل سمية من الليتكومايسين لذلك أصبح يستخدم بدلاً منه.

فعاليته: أفضل في علاج Anaerobic bacteria البكتيريا اللاهوائية.

اسم تجاري: (Dalacin C®).

جرعة: 150–450 ملغ/ يومياً.

على شكل لوشن لعلاج حب الشباب Dalacin T .

مجموعات متفرقة من المضادات الحيوية

فانكومايسين Vancomycin:

مصدر: Strepto coccus orientalis.

تركيبه: ببتيدات سكرية.

آلية عمله: قاتل ومبيد للخلية البكتيرية من خلال تثبيط تكوين جدار الخلية ومنع تكوين سلاسل الببتيد وعلاجاتها.

مفعوله: فعاليته ضد البكتيريا موجبة الجرام وخاصة ضد بكتيريا Staphylococcus والبكتيريا المقاومة حيث أنه يتميز بفعاليته ضد البكتيريا التي اكتسبت مقاومته ضد معظم أنواع المضادات الحيوية.

الحركة الدوائية:

- قليل الامتصاص عن طريق الفم، يستخدم بالفم في التهاب القولون.
- يعطى بالحقن الوريدي عن طريق التسريب الوريدي البطيء (لمدة ساعة كاملة) بجرعة 30 ملغم/ كغ كل 12 ساعة.

- يتوزع بشكل جيد ويصل للدماغ.

- يطرح بالبول.

الاستعمالات:

يقتصر استعمالاته على الحالات الشديدة حتى لا تكتسب البكتيريا مقاومة ضده ولسميته.

1- التهابات المكورات العنقودية Staphylococcus المقاومة Methicellin Resistance Staph والتي فشلت في معالجتها المضادات الحيوية.

2- الأشخاص المتحسسين للبنسلين والسيفالوسيورين وممكن إعطاء فانكومايسين مع امينو جلايكوسيد.

3- التهاب شغاف القلب المسبب له المكورات العنقودية Streptococcal endocarditis.

4- لعلاج التهاب السحايا.

5- التهابات القولون المسبب لها Stuphylo coccus.

6- التهاب الرئة Pneumonia المسبب لها بكتيريا مقاومته.

7- التهاب الأنسجة الضامة Soft Tissue abscess.

آثار جانبية:

1- حساسية وطفح جلدي.

2- التهاب الوريد التقرحي (لذا يعطى بالتسريب البطيء).

3- سميته على العصب السمعي قد يؤدي لفقدان السمع.

4- سمية على الكلى.

5- (red- neck syndrome)، حالة تهيج وتحسس بالرقبة.

اسم تجاري: (Vancocin®)

باستيراسين Bacitracin:

مصدره: جرثومة Bacillus Subtillus.

فعاليته: يؤثر ضد الجراثيم إيجابية الجرام وقليل من سالبية الغرام.

آلية العمل: تثبيط تكوين الجدار الخلوي.

الحركة الدوائية: لا يمتص عنٍ طريق الفم، إضافة لسميته إذا أخذ بالحقن لذلك يقتصر استخدامه موضعياً على شكل مرهم، كريم، مسحوق.

استخدامه: لعلاج الجروح، والقروح الملتهبة والتهابات العين.

اسم تجاري: (Baneocin®).

Novobiocin

Viomycin

مضادات حيوية لا تستخدم بسبب سميتها

Fucidic acid:

فعال ضد طيف واسع من البكتيريا ويستخدم على شكل مرهم ، كريم.

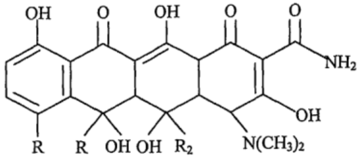
اسم تجاري: Fucidin

رابعاً: التتراسيكلينات Teracyclin

وهي من المضادات الحيوية ذات المدى العلاجي الواسع .

آلية عملها: موقفة لنمو البكتيريا Bacteriostatic مثبطة لتكوين البروتين الخلوي. كما أنها ترسب أيونات الكالسيوم والمغنيسيوم بالخلية.

تركيبها: أربع حلقات غير مشبعة ومن هنا جاءت تسميتها بالتتراسيكلين



فعاليتها:

واسعة الطيف فعالة ضد البكتيريا G+ve و G-ve و Rickettsia وChlamydia.

وفعالة ضد بكتيريا السل والجمرة الخبيثة . والبكتيريا الهوائية واللاهوائية.

الحركية الدوائية:

الامتصاص ← عند إعطائها بالفم لا يتم لها الامتصاص الكامل وذلك لسببين:

1- لأنها قليلة الذوبان في الأوساط القاعدية لذلك تترسب بالأمعاء.

2- ترتبط مع الأيونات والفلزات Ca^{+2}، الحديد ، الألمنيوم لتكون معقدات غير ذائبة.

التوزيع ← تتوزع بجميع أنحاء الجسم بسرعة تتركز بالعظام والمفاصل والأسنان تصل للمشيمة، تتوزع تحت الجلد تطرح بالكلى لذا يجب تغيير الجرعة لمرضى الفشل الكلوي.

المقاومة البكتيرية:

سوء وانتشار استعمال هذه المجموعة ساهم في نشوء اجيال من الجراثيم المقاومة عن طريق: قدرة الجراثيم على ضخ التتراسايكلين للخارج وتقليل نقله للداخل عن طريق النقل الفعال حيث أنه يحتاج لطاقة.

الاستعمال:

1. الأمراض التناسلية مثل السيلان والزهري.
2. الحمى المالطية Brucellosis.
3. حب الشباب حيث إنها تتوزع تحت الجلد (تعطى بالفم).
4. الكوليرا.
5. التيفوئيد المسبب له (Rekettsia).
6. الجمرة الخبيثة، الطاعون.
7. التهابات الجهاز التنفسي و Pneumonia.
8. التهابات مجرى البول.

الآثار الجانبية:

1. الجهاز الهضمي: غثيان، قيء ، حرقة بالمعدة، قرحة المريء.
2. ألم مكان الحقن، التهاب الوريد التخثري.
3. حيث أنها واسعة الطيف، وتؤثر على البكتيريا الحميدة في الأمعاء ممكن أن تسبب العدوى العنيدة ونشوء فطور على الفم والبلعوم.
4. نقص امتصاص فيتامين B_{12} عند استعماله لفترة طويلة (لذلك يعطى معه فيتامين B_{12}).
5. على الأسنان والعظام، حيث إنها تلون الأسنان باللون الأصفر عند الأطفال باللون البني زيادة قابلية تسوس الأسنان لذا يمنع تناوله من أول شهرين بالحمل حتى سن 12 سنة.
6. تثبط نمو عظام الجنين الطولية إذا استخدم أثناء الحمل وبالتالي قصر العظام.

7. تسمم بالكبد خصوصاً استعمالها أثناء الحمل.

8. تؤدي بسمية على الكبد (جميعها عدا (Doxycyclin). تتراكم وتسبب فشل كلوي.

9. التحسس للضوء ينتج عنه حروق وردود فعل جلدية خطيرة.

مضادات الاستطباب:

- الحمل ، الرضاعة، الأطفال حتى 12 سنة.
- يستعمل بحذر لمرضى الكبد والكلى.

الجرعة:

- 250-500 مل ملغم/ 3 مرات يومياً.
- لحب الشباب 250 ملغم/ 3 مرات يومياً لمدة أربع أسابيع ثم حبة مرتين يومياً حتى يظهر التحسن قبل الطعام بنصف ساعة أو بعد الطعام بساعتين.

ملاحظة: لا تعطى مع الحليب ومضادات الحموضة أو الحديد لأنه سيمنع امتصاصها.

الأدوية:

الطبيعية:

كلورتتراسايكلين Chlor tetracycline:

من مجموعة التتراسيكلين طبيعي من الفطر Streptomyces aureofaciens وهو من أول هذه المجموعة تم الحصول عليها عام 1948 قليل الامتصاص.

أعراضه الجانبية كثيرة مما قلل من استعماله.

الأوكسي تتراسايكلين Oxytetracycline:

ينتجه الفطر Streptomyces rimosus له أعراض جانبية على الجهاز الهضمي يستخدم على شكل مرهم للجلد والعين .

الاسم التجاري (Terramycin®) مرهم للعين.

التتراسيكلين Tetracycline:

أحد مضادات مجموعة التتراسيكلين ينتج أو يحفز طبيعياً من فطر Streptomyces alboniger بإزالة الكلور من Chlortetracyclin.

اسم تجاري: (Balkacyclin®), (Tetradar®), (Hosta cyclin®), (Dumocyclin®).

الشبه تصنيعية:

دوكسي سايكلين Doxycycline:

نصف تخليقي، طويل المفعول، أقل تسبباً في تصبغ الأسنان والأذى الكلوي، بطيء الطرح Doxycylcine ←يستقلب بالكبد لذا لا يؤثر على الكلى ويمكن إعطاؤه لمرضى الكلى.

- كما أنه يمتص بشكل كامل عند إعطائه بالفم ولا يتأثر بوجود الطعام.
- أكثر تسبباً لحساسية الضوء.

اسم تجاري: (Doxydar®) , (Vibromycin®)

دميكلوسايكلين Demeclocycline:

تحصل عليه طبيعياً من سلالات محسنة من فطر Streptomyces Aurefaciens.

أكثرها مسبباً أعراض التحسس بالضوء، وأكثرها تسبباً لتلون الأسنان باللون الأصفر.

مينوسايكلين Minocyclin:

من التتراسيكلينات الشبه تصنيعية أقلها تأثراً بوجود الطعام، يمتص بشكل عام. يسبب اختلال التوازن، يؤخذ بحذر عند قيادة السيارة.

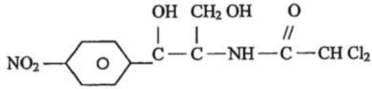
اسم تجاري: (Minocin®).

خامساً: الكلورمفينكول Chloramphenicol.

مضاد حيوي واسع الطيف

مصدره: يتم الحصول عليه من فطر Streptomyces Venezuela لكنه نتج حالياً تصنيعياً.

التركيب الكيميائي:



آلية عمله: موقف لنمو البكتيريا Bacteriostatic من خلال تدخله في صنع البروتين الخلوي بعد طول استعمال تصبح البكتيريا مقاومة له.

المقاومة:

تنتج البكتيريا انزيمات تحول الكلورمفينكول لشكل غير فعال.

مفعوله:

الكلور امفينكول واسع الطيف ضد G+ve و G-ve و Rickettsia والبكتيريا اللاهوائية.

وهو فعال ضد السالمونيلا التيفية Salmonella Typhi المسببة للتيفوئيد والباراتيفوئيد. له فعالية ضد H.Influenza المسببة لالتهاب السحايا.

الحركية الدوائية:

يمتص بسرعة وبشكل كامل من القناة الهضمية .

(مشكلته في طعمه المر، لكن استير بالميتيت له غير مر) Plamitate ester.

يتوزع بشكل واسع، يعبر المشيمة، يصل إلى CSF ويفرز بالحليب والصفراء.

- يستقلب بالكبد ويطرح بالكلى.

الاستعمالات:

بسبب سميته العالية، يجب حصر استعماله على الحالات الشديدة وعند الحاجة إليه وعدم توفر بديل.

1- حمى التيفوئيد والباراتيفوئيد، لكن البكتيريا اكتسبت مناعة ولم يعد هو الخيار الأول يستعمل Co-trimoxazole بدلاً منه.

2- السحايا الناتجة عن H.Influenza.

3- Brain abcess لأنه يصل للدماغ.

4- التهابات الجهاز التنفسي Pneumonia.

5- التهاب القناة البولية.

6- أكثر استخداماته في الوقت الحاضر موضعياً على شكل قطرة عينية أو أذنية.

الأعراض الجانبية والسمية:

1- سميته على نخاع العظم: حيث إنه يثبط نخاع العظم وتظهر أعراض سمية مثل فقر دم (A plastic Anemia) نقص في الصفائح الدموية، ندرة خلايا الدم المحببة (Bone marrow depression).

2- أعراض التحسس.

3- على الجهاز الهضمي، إسهال، غثيان، قيء.

4- ألم مكان الحقن.

5- العدوى المركبة (Super Infection).

6- منظوم الطفل الرمادي (Gray baby Syndrom) تظهر بعد إعطاء العلاج للأطفال الرضع حيث يكون عندهم قدرة الكبد على الاستقلاب والكلى على الطرح غير كاملة، مما يؤدي لتراكم الكلورامفينكول وتظهر أعراض التسمم، القيء، التوقف عن الرضاعة، انخفاض الضغط، عدم انتظام التنفس، ازرقاق رمادي، انتفاخ البطن، انهيار الدورة الدموية ثم الوفاة.

مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الطفل الرضيع.

أسماء تجارية:

(Chloroptic®): قطرة عينية أو مرهم عيني.

(قطرة أذنية) (Kemicetin®), (Spersadex®), (Phenidex®), (Balkamycine®)

سادساً: الامينوجلايكوسيدات

مجموعة من المضادات الحيوية الطبيعية أو شبه تصنيعية تتشابه بالتركيب الكيميائي.

التركيب الكيميائي:

هي عبارة عن سكريات أمينية ترتبط مع بعضها بروابط غلايكوسيدية.

المصدر: من كائن حي (Soil Actinomyces).

مفعولها: هذه المجموعة مبيدة للخلية البكتيرية Bacteriocidal فعالة بشكل خاص ضد البكتيريا سالبة الغرام. (ضيقة الطيف)

آلية عملها:

مبيدة للخلية البكتيريا، تمنع صنع البروتين الخلوي بعدة مراحل حيث:

1- تلتصق بالرايبوسوم وتؤثر على انقسام RNA.

2- تؤدي إلى اضطراب في انقسام الخلية الكبتيرية.

3- تؤدي إلى اضطراب في تصنيع البروتين وإلى تكوين بروتين خاطئ يؤدي إلى قتل الخلية البكتيرية.

المقاومة البكتيرية:

تكتسب البكتيريا مناعة سريعة ضد هذه المركبات كما أنه من الممكن حصول المناعة المتشابكة فيما بينهما Cross Resistance.

آلية المقاومة:

1- تنتج بكتيريا أنزيمات تكسر المضاد الحيوي.

2- تؤثر على انتقال المضاد الحيوي للخلية البكبترية.

3- تغيير ألفة الريبوزومات للامينو جلايكوسيدات.

استعمالاتها:

1- العصيات سالبة الجرام G-ve التي تسبب (عفن الدم، خراجات، دمامل داخل الحوض والبطن).

2- التهاب شغاف القلب الحاد Acute Bacterial endocarditis. (حيث يعطى Gentamicin مع أي مضاد حيوي آخر).

3- التهاب السحايا.

4- السل، خاصة Streptomycine.

5- الحمى المالطية.

6- التهابات المجاري البولية.

7- التهابات الجهاز التنفسي الحاد.

8- استعمالات موضعية مثل **Neomycine**.

وفي ملتحمة العين والأذن **Gentamycin** .

ملاحظة: تستخدم مع البنسلينات لتعطي تشارك تآزر وتغطيته لمدى واسع من البكتيريا).

الحركية الدوائية:

- املاحها سريعة الذوبان بالماء ومحاليلها تبقى ثابتة لعدة شهور.

امتصاصها: لا تمتص من القناة الهضمية، وجميعها يطرح مع البراز دون أي تغيير.

- تعطى بالحقن العضلي والوريدي.

- تتوزع في السوائل خارج الخلايا.

- لا تستطيع اختراق BBB ولا تصل للدماغ.

الطرح: تطرح بالبول دون استقلاب منسوبها العلاجي ضيق (فرق قليل بين جرعة فعالة وجرعة سامة).

الآثارا لجانبية:

تعتبر الامينوجلايكوسيدات من المضادات الحيوية ذات السمية العالية لذا لا تستخدم إلا في الانتانات الشديدة وعند الحاجة إليها.

1- تسمم جهاز العصبي المركزي: الإضرار بالعصب الثامن فيؤثر على السمع، يبدأ بطنين بالأذن ويؤدي إلى الطرش ويعتمد على الجرعة وطول الاستعمال وهذا الإضرار بالسمع دائم.

2- الإضرار بالكلى Nephrotoxicity وظهور البروتين بالبول.

3- استرخاء بالعضلات الإرادية (يقلل إفراز Ach من نهايات الأعصاب NMJ).

4- العدوى المركبة.

5- عدم التحمل، طفح جلدي، تراجع في نخاع العظم أكثرها خطراً Neomycine.

6- صداع، غثيان، قيء، تشنجات دوار.

الأدوية:

1- الستريبتومايسين Streptomycin:

قليل الاستخدام بسبب سميته.

مصدره: ينتجه كائن حي Streptomyces griseus.

فعاليته: فعال فقط ضد الجراثيم سالبة الجرام

Pseudomonas, M.Tuberculosis, E.coli, Shigella, H.Influenza

الاستعمال:

يستخدم بشكل واضح في السل، في الطاعون الاختيار العلاجي الأول، الإسهال، والتهابات القناة الهضمية، مثل جميع استخدامات المجموعة.

الجرعة: 1 غم/ مرتين يومياً لمدة 10 أيام بالعضل في السل يستمر العلاج لشهرين.

(يعطى IM على شكل معلق).

أسماء تجارية:

- (Strepto magma®) (للالتهابات الموضعية بالأمعاء)
- (Streptomycin®)

2- الجنتاميسين Gentamicin:

مصدره: ينتجه الكائن الحي Micromonospora purpurea.

فعاليته:

أقوى من الستيريبتومايسين وأوسع فعالية وكذلك فعال ضد البكتيريا المقاومة للبنسلين.

غير فعال تجاه: Strep. Pyogen., M. Tuberculosis.

استعمالاته:

يلجأ إليه في الحالات الشديدة حيث إن له منسوياً علاجياً ضيقاً لذا يحصر استخدامه في الحالات الضرورية عندما تكون البكتيريا من نوع G-ve.

1- Septicemia* الناتجة عن G-ve.

2- التهاب السحايا يعطى عن طريق الحقن بالنخاع الشوكي Intrathecal لأنه لا يستطيع اختراق أغشية السحايا.

3- ممكن إعطاؤه بالفم لعلاج التهابات موضعية بالأمعاء لأنه لا يمتص.

4- الحروق، التهابات القناة البولية، التهابات الرئة.

5- يعطى أيضاً في حالات التهاب العين بشكل قطرة أو مرهم.

---

* أي ظهور البكتيريا بالدم.

أسماء تجارية:

(Gentadar®) ear and eye drop, (Garamycin®) E/D E/O.

3- كنامايسين Kanamycin:

مصدره: Streptomycis Kanamycetics.

استخدامه قليل ومحصور خارجياً (Topically) بسبب سميته، حيث إنه أكثر سمية من Streptomycin على الأذن والكلى.

4- توبراميسين Tobramycin:

من الأدوية الحديثة مثل الجنتاميسين لكن فعاليته أقوى ضد البكتريا Pseudomonus Aerogenosa حتى إذا اكتسبت البكتيريا مقاومة ضد الجنتامايسين فإنه فعال ضدها.

5- النيومايسين Neomycin:

مصدره: S.Fradiae

- فعال جداً ضد البكتيريا من نوع G-ve وبعض G+ve.
- سام جداً على الأذن الداخلية والكلى لذلك لا يعطى جهازياً ويقتصر استعمالاته خارجياً.
- لتطهير الأمعاء لأنه لا يمتص من الجهاز الهضمي.
- استخدامات موضعية على الجلد والأذن والتهابات العين.
- يعطى لتطهير الأمعاء في حالات القصور الكبدي (حيث يتراكم الأمونيا بالدم هذه الأمونيا منتجة من البكتيريا في الأمعاء) والنيومايسين قادر على التخلص من هذه البكتيريا النافعة.

6- اميكاسين Amikacin:

هو مركب شبه تصنيعي مفعوله العلاجي واسع ويتميز بفعاليته ضد البكتيريا المقاومة للجنتامايسين مثل Ecoli- Proteus- Pseudomonus.

استخداماته:

نفس استخدامات الجنتامايسين ولكنه فعال ايضاً ضد البكتيريا العنيدة والمقاومة .

أسماء تجارية: (Amikin®)

كما أنه أقل سمية من الجنتامايسين.

7- فرامايسيتين Framycetin:

سام جداً ، لا يستخدم جهازياً.

8- نيتلميسين Netilmicin:

يشبه الجنتامايسين ، أقل سمية.

مضادات حيوية متعددة الببتيدات

Poly Peptides Antibiotics

بوليمكسن Polymixins:

مجموعة من المضادات الحيوية.

تركيبها الكيميائي: متعدد الببتايد. ذات وزن جزيئي منخفض.

مصدرها: من جرثومة Bacillus ploymyxa.

آلية العمل:

قاتلة للخلية البكتيرية. يعمل من خلال تحليله لغشاء الخلية البكتيرية مما يسبب تحلل مكونات السيتوبلازم.

فعاليته: فعال ضد بكتيريا G-ve ويشمل Pseudomonus Aerogenosa.

استخداماته:

1- فموياً لعلاج الالتهابات بالأمعاء والإسهال الناتج عن بكتيريا من نوع G-ve . (لا يمتص يبقى بالأمعاء).

2- لعلاج التهابات موضعية خارجية بالجلد والحروق.

3- التهابات موضعية بالأذن الخارجية والعين.

الأعراض الجانبية:

لا يستخدم جهازياً بالحقن بسبب سميته.

إذا استخدم بالفم لا يمتص من الجهاز الهضمي (تأثيره موضعي).

سميته:

1- فشل كلوي حاد.

2- اضطرابات عصبية ونفسية.

3- شعور بخدران ، خلل التوازن.

الأدوية:

1- **Polymexin** B:

2- **Polymexin** E:

ويسمى أيضاً Colistin

أسماء تجارية: Colimex , Collimycin.

Bacitracin

أيضاً من مجموعة Polypeptide

سابعاً: مضادات الجراثيم من مجموعة الكوينولونز والفلوروكينولونز

Quinolones and Fluroquinolones Antibiotics

هي مجموعة من الأدوية التخليقية الحديثة تتميز بفعاليتها وتوزيعها الجيد بالجسم.

النااليدكسك اسيد Nalidixic acid:

مضاد حيوي من مجموعة Quinolones.

فعاليته: فعال ضد البكتيريا من نوع G-ve وخاصة Ecoli مبيد للجراثيم.

آلية عمله: يمنع تضاعف الحمض النووي DNA.

حركية دوائية: يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي .

يعطى بالفم.

يطرح بالبول دون استقلاب لذلك يستخدم لعلاج انتانات الجهاز البولي.

استخداماته:

1- التهابات الجهاز البولي.

2- إسهال والتهابات الأمعاء التي سببها بكتيريا G-ve مثل Ecoli, Salmonilla, Shigella.

آثار جانبية:

- حساسية، حكة، طفح جلدي.
- غثيان، قيء، إسهال.

- سمية على الجهاز العصبي المركزي، اضطراب رؤية، تشنجات (خاصة عند الأطفال)، صداع، دوخة. والاستخدام الطويل يؤدي لظهور أعراض شبيهة بداء باركنسون.

اسم تجاري: (Negram®)

مجموعة Fluroquinolones

مجموعة من الأدوية الحديثة تتميز بفعاليتها ضد G+ve و G-ve.

مشتقات الفلورية للناليدكسك اسيد.

آلية العمل:

قاتلة للخلية الجرثومية تمنع من تضاعف DNA تثبط أنزيم DNA Gyrase.

المقاومة البكتيرية:

مقاومة الجراثيم لهذه الادوية قليلة وقد تمنع نفاذ الأدوية من الأغشية الخلوية.

الحركة الدوائية: تمتص من الفم، تعطى مرتين يومياً.

فعاليتها:

مدى جيد من الفعالية لتشمل البكتيريا الهوائية G-ve وقليل من G+ve.

تتميز هذه الأدوية بسميتها القليلة.

الأدوية:

1- سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin:

الحركية الدوائية: امتصاص جيد من القناة الهضمية. الطعام يعيق امتصاصه.

يعبر السائل الدماغي، يطرح بالكلى.

طويل المفعول (يعطى مرتين باليوم).

الاستعمالات:

- الالتهابات المسبب لها بكتيريا G-ve.
- التهابات الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي، البولي.
- السيلان، التيفوئيد، أمراض الخمج، السحايا.
- التهاب الأنسجة، العظام.

أشكال صيدلانية: متوفر على شكل أقراص، حقن وقطرة عينية.

آثار جانبية:

- غثيان، ألم بطن، إسهال.
- عدم تحمل، طفح، حكة، تحسس تجاه الضوء.
- صداع، ارق، ذهول، لا يعطى لمرضى الصرع.

اسم تجاري: Ciprodar®, Cirobay®, Cipro®

جرعته: 250–500 مغم/ مرتين يومياً.

2- نورفلوكساسين Norfloxacin:

أقل فعالية وامتصاصاً من Ciprofloxacine ويتوزع بشكل أقل.

يستخدم : لعلاج التهابات القناة البولية والتناسلية والإسهال، والسيلان، والتهابات الجهاز التنفسي

أشكال صيدلانية: أقراص وقطرة عينية.

اسم تجاري: Noroxin®.

3- بيفلوكساسين Pefloxacin:

يتميز بتوزيعه الجيد والواسع يصل للسائل الدماغي.

الاستعمال:

التهاب السحايا، السيلان.

أشكال صيدلانية: أقراص، حقن وريدية.

4- اوفلوكساسين Ofloxacin:

مثل السبروفلوكساسين لكنه أكثر فعالية ضد الجراثيم الموجبة الجرام.

يتوزع جيداً ويمتلك توافراً حيوياً عالياً حيث أن امتصاصه عالٍ ولا يتأثر بوجود الطعام.

الاستعمال:

- التهاب القصبات ، القناة التنفسية.
- التهابات الأنف والأذن والحنجرة.
- التهابات الجهاز البولي.

يوجد منه على شكل أقراص، حقن.

اسم تجاري: Oflox®.

مضادات انتانات الجهاز البولي

Urinary Antiseptic

مقدمة:

من أعراض التهاب الجهاز البولي الألم عند التبول، الحرارة، القشعريرة.

- البكتيريا التي تسبب التهاب الجهاز البولي غالباً ما تظهر من نوع G-ve وفي معظم الأحيان Ecoli (95٪).
- (5٪) من البكتيريا سببها G+ve.
- **العلاج:** ممكن عمل زراعة لتوضيح نوع المضاد الحيوي في جميع الأحوال يجب إعطاء مضاد حيوي من بداية ظهور الأعراض ومع أن الأعراض تختفي سريعاً لكن يجب أن نستمر في المضاد الحيوي 10-14 يوماً، وإعادة عمل زراعة للتأكد من التخلص من البكتيريا.

ملاحظات:

1- يجب أن يصل الدواء للنسيج الخلوي بتركيز عالٍ.

2- تتكاثر البكتيريا Ecoli بكفاءة في (PH 6-7) ممكن اختيار وسط حامضي مناسب يساعدنا على وقف نمو البكتيريا (يتوقف نموها في PH أقل من 5.5 وأكثر من 7.5).

3- قبل اختيار الدواء يجب عمل فحص الحساسية Sensitivity test لتحديد الدواء الأمثل (لمعرفة الدواء الفعال ضد Ecoli).

4- نبدأ بالعلاج فوراً بعد ظهور الأعراض، عند ظهور نتيجة الفحص إما أن نستمر على الدواء أو نبدله: ويعطى العلاج لمدة كافية بجرعة كافية.

الأدوية المطهرة للجهاز البولي:

1- نالديكسك اسيد Nalidixic acid:

من مجموعة Quinolones فعال ومبيد للبكتيريا من نوع G-ve خاصة Ecoli يعطى عن طريق الفم، يتركز في الجهاز البولي.

يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي.

اسم تجاري: Negram

الجرعة: 1 غم × 4 مرات يومياً لمدة اسبوعين عن طريق الفم.

2- نايتروفيورانتوين Nitrofurantoin:

هو أحد مشتقات (Nitrofuran) التخليقية.

فعاليته: موقف لنمو الجراثيم .

- واسع الطيف ، فعال ضد مجموعة واسعة G-ve و G+ve بكتيريا.
- نادراً ما تنشأ الجراثيم العنيدة أثناء العلاج.
- فعّال أكثر عندما يكون البول حامضياً.

استخدامه: في معالجة انتانات الجهاز البولي والتناسلي يعطى عن طريق الفم، يطرح 40٪ من الدواء بالبول .

الجرعة: 50-100 ملغم/ أربع مرات يومياً.

أعراض جانبية:

1- اضطرابات هضمية، قيء، غثيان، إسهال.

2- ردود فعل تحسسية.

3- قلة كريات الدم البيضاء، قلة الكريات المحببة والانيميا عند الأشخاص المصابين بنقص أنزيم (G-6-PD) (Glucose-6- Phosphate dehydrogenase).

4- يرقان، فشل كبدي، ألم الصدر، السعال.

5- يلون البول باللون البني.

اسم تجاري: Furadantin

3- ميثنامين Mithenamine:

تركيب كيميائي: مركب من هكسامين وحامض الماندليت.

آلية عمله: في وسط حامضي ($PH < 5.5$) يتحلل في الماء ليطلق الفورمالدهيد الذي هو قاتل لجميع الجراثيم. (يجب استعمال مركبات تحمض البول معه).

استعماله: في الحالات المزمنة من التهاب الجهاز البولي حيث إنه يعمل على تطهير الجهاز البولي.

الجرعة: 1 غم × 4 مرات يومياً.

الآثار الجانبية:

اضطراب القناة الهضمية، طفح جلدي (قليلة).

مضادات الاستطباب:

الفشل الكلوي.

ملاحظات: هذا الدواء غير فعال في حالة البكتيريا التي تنتج أمونيا مثل (Proteus) حيث إنها تعمل على قلونة البول.

- لا يعطى مع السلفوناميدات لأنها تترسب في البول الحامضي.
- من الأدوية القديمة واستخدامها محدود للحالات المزمنة.

4- فينازوبايردين Phenazopyridine:

هو مسكن للألم ، يطرح في البول ويعمل على تسكين الألم والإحساس بالحرقة ويحسن من عسر التبول.

وبالرغم من أن الدواء يسبب تخفيفاً للأعراض وذلك لفعله التخديري وليس لتأثيره على الجراثيم.

يستعمل بالمشاركة مع المضادات الحيوية (السلفوناميدات).

الجرعة: 200 غم × 3 مرات يومياً.

آثار جانبية:

يلون البول باللون الأحمر. ويسبب اضطرابات هضمية، صداع، غثيان، يرقان، فقر دم.

- يستعمل أيضاً في علاج التهابات الجهاز البولي المضادات الحيوية السابقة الذكر.
- يجب مراعاة أنه كل مضاد حيوي يعمل في درجة حموضة معينة مناسبة له.
- يجب علاج التهاب الجهاز البولي بسرعة لأن الالتهاب قد يصل للكلى.

يوضح الجدول التالي المضادات الحيوية المستخدمة في التهابات الجهاز البولي:

المضاد الحيوي	ملاحظات
السلفوناميدات	مشكلتها اكتسبت البكتيريا المقاومة لها. (مانعة لنمو البكتيريا، الجو قاعدي).
Co- trimoxazole	من أكثر الأدوية فعالية واستخداماً لعلاج انتانات الجهاز البولي (مبيد للبكتيريا) تزداد فعاليته في جو قاعدي
Ampicillin	قاتل للبكتيريا ، استطاعت Ecoli مقاومته.
Fluro quinolones	يتميزون بفعالية جيدة ضد البكتيريا المسببة لالتهابات الجهاز البولي (فعال في وسط قاعدي)

ملاحظات	المضاد الحيوي
قاتل للبكتيريا ، تزداد فعاليتها في جو قاعدي	Cephalosporins
قاتلة للخلية البكتيرية، تفضل الجو القاعدي استخدامهم محصور بسبب سميتهم (فعالون في حالات الفشل الكلوي)	Aminogly cosides
قليل الاستعمال بسبب سميته وهو مانع لنمو الخلية البكتيرية	Chloramphenicol
مانع لنمو الخلية البكتيرية، معظم البكتيريا اكتسبت مناعة ضده.	Tetracycline
فعال في حالات الفشل الكلوي	Colistine
اكتسبت البكتيريا مناعة ضدهم.فعالون في وسط حامضي	Methacellin + Cloxacellin
قاتل للخلية البكتيرية.	Cycloserine

مضادات السل Anti tubercular Drugs

مقدمة:

داء السل مرض معدٍ المسبب له جرثومة Mycobacterium tuberculosis والتي تصيب الجهاز التنفسي ترجع أهمية هذه البكتيريا لصعوبة علاجها لأنها بطيئة جداً في النمو، ممكن أن تبقى في حالة كامنة لسنوات عديدة وهنا يصعب القضاء عليها، إضافة لوجود جدار خلوي عالي الكثافة الدهنية، إضافة إلى أنها تكتسب مقاومة للأدوية والمضادات الحيوية بسرعة كبيرة جداً.

استراتيجية العلاج : لذلك كان العلاج بدواء واحد صعباً لأن البكتيريا ستكتسب مقاومة له أثناء العلاج فكان استعمال أكثر من مضاد حيوي واحد (ثلاث أو أربع مع بعض) لفترة زمنية طويلة من 6 أشهر حتى سنة ضرورة للقضاء على البكتيريا.

أهم الأسباب التي أدت إلى انتشار السل (15–20) مليون حالة سل موجودة في العالم) هو انتشار وباء الايدز، وبنسبة أقل عند مرضى السرطان الذين يتعاطون أدوية السرطان، بسبب السفر والترحال، المخدرات...

يمكن تصنيف مضادات السل إلى مجموعتين أساسيتين:

- **أدوية الخط الأول First line therapy**: هي أدوية ذات اختيار أول في العلاج تستخدم في بداية المرض، فعالة وقوية ضد بكتيريا السل، وتمتلك آثاراً سمية مقبولة.

Isoniazide (INH), Ethambutol, Rifampin, Pyrazinamide, Streptomycin

- **أدوية الخط الثاني (second line therapy)**: هذه الأدوية تستخدم فقط في حالة فشل علاج خط الدفاع الأول واكتساب البكتيريا مقاومة ضدها لا تستخدم في البداية نظراً لسميتها وخوفاً من نشوء البكتيريا العنيدة ضدها.

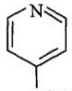
Cycloserine, Ethionamide, Para Amino Salicylic acid (PAS), Kanamycine and Amikacin, Ciprofloxacine, Levofloxacine, Rifabutin, Capreomycine, Refapentine.

أدوية الخط الأول:

1- ايزونيازيد Isoniazid (INH):

من أكثر الأدوية فعالية في علاج السل.

التركيب الكيميائي Isonicotinic acid Hydrazide



CONHNH$_2$

آلية عمله:

يثبط تكوين الطبقة الدهنية البروتينية لجدار الخلية البكتيرية (Mycolic acid) يعتبر قاتلاً للخلية البكترية وخاصة بكتيريا السل.

ظهور المناعة:

تظهر المناعة البكتيرية بسرعة إذا ما استخدم لوحده، لذا يستعمل مع أدوية السل الأخرى.

حركية الدواء:

يمتص كاملاً من الجهاز الهضمي، يتوزع في جميع سوائل الجسم يستقلب بالكبد ويطرح بالبول.

آثار جانبية:

1- أعراض تحسسية: طفح جلدي، حمى.

2- بسبب سميته على الكبد (التهاب الكبد).

3- التهاب الأعصاب الطرفية، أعراضها شلل، تخدير، في الأماكن التي تغذيها ، سكري، مدمني الكحول.

(هذه الآثار الجانبية تزول إذا استعمل معه ($Vitamin\ B_6$)).

4- سمية على الجهاز العصبي المركزي، ضمور العصب البصري، تشنجات، شد عضلي، دوار، ذهول، فقدان الذاكرة.

5- يسبب اضطراب الدم، أنيميا.

الجرعة: 300 ملغم يومياً.

يعطى معه فيتامين B_{12} لتفادي سميته على الأعصاب.

اسم تجاري: Isoniazide.

2- ريفامبين Rifampin :

هو مشتق شبه تخليقي من Rifamycin المستخرج من Streptomyces Mediterranei

فعاليته: قاتل للبكتيريا واسع الطيف فعال ضد بكتيريا G+ve و G-ve.

آلية عمله:

يمنع تكوين RNA عن طريق تثبيطه لأنزيم DNA- dependent RNA poly merase. وبالتالي موقف لانقسام الجينات.

الحركية الدوائية:

يمتص بفعالية، يتوزع بشكل جيد، يستقلب بالكبد.

يلون البراز، البول، والدمع بلون برتقالي.

الاستعمالات:

- يستعمل مع الأيزونيازيد لعلاج السل بفعالية، لا يستخدم لوحده لأن البكتيريا ستكتسب مناعة ضده.

- للوقاية من التهاب السحايا (بجرعة 600 ملغم).

- يفيد مع الأدوية الأخرى لعلاج البكتيريا العنيدة Staphylo coccus.

آثار جانبية:

- طفح جلدي، حمى، نعاس، وهن.
- اضطرابات معوية، غثيان، قيء، يرقان.
- تلف الكبد، سمية على الكلى (بجرعات كبيرة).
- أنيميا، نقص الصفائح الدموية.
- يلون البول، لعاب، مخاط ،دمع باللون البرتقالي.

الجرعة: 600 ملغم/ يومياً.

اسم تجاري: Rifadine, Rifamactane.

3- ايثامبيوتول Ethambutol:

فعال ضد بكتيريا السل.

آلية عمله: تثبط ارتباط حمض المايكدليك بجدار الخلية مما يسهل على الأدوية الأخرى مثل ريفامبين الدخول للخلية.

الحركية الدوائية:

يمتص 75٪ من الجرعة الدوائية بالفم، تطرح بالبول، تستقلب بالكبد.

آثار جانبية:

- يمتلك سمية على العصب البصري مما يؤدي لضعف حدة البصر، صعوبة تمييز الألوان (تمييز اللون الأحمر والأخضر).
- ضعف العضلات.

مضادات الاستطباب:

لا يسمح بإعطائه للأطفال دون سن الخامسة بسبب تأثيراته على البصر.

الجرعة: 15-25 ملغم/ كغ/ اليوم.

اسم تجاري: Myabutol.

4- بايرازيناميد Pyrazinamide (PZA):

- مشتق من الايزونيازيد.
- غير معروف آلية عمله.
- تكتسب البكتيريا مناعة ضده إذا استعمل لوحده.

الجرعة: 25 ملغم/ كغ/ اليوم.

آثار جانبية:

أهم الآثار الجانبية سمتيه على الكبد، غثيان، قيء، حمى، ارتفاع نسبة حامض البول (Uric acid) بالدم تؤدي لألم بالمفاصل.

5- ستريبتومايسين Streptomycin:

من مجموعة الامينوجلايكوسيدات.

- قاتل للخلية البكتيرية.
- تنشأ المناعة ضده بسرعة إذا استخدم لوحده لذا يستخدم مع مضادات حيوية أخرى.
- له سمية عالية، يعطى بالحقن لذا قل استخدامه.

أدوية الخط الثاني:

1- حمض بارا امينو ساليسلك **Para Amino Salicylic acid** (PAS): مركب تصنيعي

تأثيره: مانع لنمو وتكاثر البكتيريا.

ضعيف التأثير (أضعف من الايزونيازيد وريفامبين) يتطلب العلاج جرعات عالية لذا يستخدم بالمشاركة مع غيره من مضادات السل لتعطي تأثيراً تأزرياً وفعالية أكثر.

آلية عمله: يتدخل في صنع Folic acid حيث إنه يشبه PABA.

حركية الدواء:

يمتص من الجهاز الهضمي، ويصل إلى السائل الرئوي.

الاستعمال:

يستعمل في الخط الثاني لعلاج السل، قل استعماله لوجود أدوية أفضل وأكثر فعالية.

آثار جانبية:

1- عدم تحمل.
2- تخريش الجهاز الهضمي (يقل تأثيره بإعطائه مع مضادات الحموضة أو على شكل أملاح).
3- على الدم (نقص كريات الدم، نقص الصفائح).

2- ايثوناميد Ethionamide :

- من أقوى أدوية الخط الثاني.
- فعال ضد بكتيريا السل التي اكتسبت مناعة في الخط الأول.
- المقاومة ضده تظهر بسرعة.

كما أنه أقل فعالية من الايزونيازيد.

استعماله: بالمشاركة مع الأدوية الأخرى كخط دفاعي ثاني لداء السل.

الجرعة: 500-750 ملغم/ اليوم.

آثار جانبية:

1- سمية على الجهاز العصبي لذا يعطى معه Vit B_6.

2- اضطرابات هضمية (فقدان شهية، غثيان، قيء، التهاب المعدة).

3- طفح جلدي، صلع.

4- سمية على الكبد.

5- اضطرابات الغدد الصماء.

3- سيكلوسيرين Cycloserine:

مضاد حيوي طبيعي من بكتيريا Strepto. Archidaceus.

آلية عمله: يمنع تكوين الجدار الخلوي للبكتيريا.

فعاليته: واسع الطيف.

استخدامه: من أدوية الخط الثاني لعلاج السل يستخدم مع الأدوية الأخرى.

الجرعة: 500 ملغم/ اليوم.

آثار جانبية: - سمية على الجهاز العصبي المركزي يشمل: اكتئاب، هلوسة، تشنجات (شبيهة بالصرع).

- سمية على نهايات الأعصاب.

4- Amikacin, Kanamycin:

يعطى عن طريق الحقن، من أدوية الخط الثاني إذا ظهرت مناعة أو فشل الخط الأول لهم سمية واضحة خاصة على السمع والكلى.

5- كابريومايسين Capreomycin:

يستعمل بالمشاركة مع غيره من المضادات الحيوي له سمية على السمع، الكلى.

تظهر المقاومة ضده إذا ما استخدم منفرداً.

6- Rifapentine, Rifabutin:

من مشتقات Rifamycin يشبه Rifampin من الأدوية الحديثة ويستخدمونها عادة للأشخاص المصابين بالايدز كوقاية وعلاج للسل.

مضادات العفونة والمطهرات Antiseptic and Disinfectant

Disinfectant (مزيلات العفونة): هي مواد لها قدرة على قتل الخلية البكتيرية، مواد تستعمل على الجماد.

Antiseptic (المطهرات): هي مواد لها القدرة على منع نمو الجراثيم، تستخدم على الأنسجة الحية مثل الجلد.

Sterelization (التعقيم): هي العملية التي تهدف إلى إزالة جميع الكائنات الحية الدقيقة من بكتيريا، فطريات، فيروسات وبزيرات بالكامل.

تقسم المطهرات ومزيلات العفونة لقسمين:

أ- معقمات ومطهرات فيزيائية مثل: الأشعة، الحرارة، ترشيخ ، الصاد الموصود (Autoclave).

ب- مطهرات ومعقمات كيميائية.

آلية عملها:

تعمل بآلية واحدة أو أكثر:

أ- ترسيب بروتينيات الخلية.

ب- تغير تركيب وخواص الجدار الخلوي.

ج- التنافس مع بعض المواد الأساسية لأنزيمات الخلية.

د- ربط مجموعة السفادريل SH المهمة لعمل الأنزيمات.

المطهرات ومزيلات العفونة:

1- الكحولات Alcholo:

- الكحول الايثلي (**ethanol**): سائل متطاير سريع الاشتعال.

آلية عمله: ترسيب البروتينيات في الخلية البكتيرية.

فعاليته: فعال في تركيز 70٪ كمطهر. ضد البكيتريا، إلا أنه غير فعال ضد البزيرات / الأبواغ (Spores)؟

مشاكله: يرسب الطبقة الدهنية بالجلد ويؤدي لتشقق الجلد .

استخدامه: مطهر على الجلد.

- كحول ايزوبروبيلي (Isopropanol): سائل قابل للاشتعال سام أقوى من الايثانول كمطهر بتركيز (68-72٪) لتعقيم الجلد.

استخدامه: مطهر على الجلد

2- الهالوجينات (Halogens):

1. اليود (Iodine):

فعاليته: مانع لنمو الجراثيم، قوي، قاتل للبزيرات والفطريات والأميبا، الفيروسات.

استعماله: يستعمل على الجلد لعلاج الجروح والحروق.

تأثيراته الجانبية: مخرش، مؤلم، ويسبب تاخر التئام الجروح، وقد يسبب التحسس ويصبغ الجلد والملابس.

2. الكلور Chlorine أو (Hypochlorine):

آلية عمله: هو مادة مؤكسدة قوية تطلق غاز الكلورين.

فعاليته: فعال ضد طيف واسع من الجراثيم والبزيرات بتركيز يصل 0.0002٪.

استخدامه: يستخدم في المنازل والمستشفيات كمادة مزيلة للعفونة وقاصرة للأسطح والأرضيات.

يستخدم لتعقيم مياه الشرب، لتعقيم الأدوات الجراحية (بتركيز 1٪ Disinfectant).

مشاكله: يتخرب بالمواد العضوية مثل الدم والبلازما (لذا يجب أن ينظف الأسطح أولا).

- مادة قاصرة للألوان.
- شديدة التهيج للجلد.

3- الألدهيدات Aldehydes:

1. الفورمالدهيد Formaldehyde:

- غاز في درجة الحرارة العادية يعمل كمعقم غازي.
- شكل سائل عندما يضاف إلى الميثانول تحت اسم فورمالين .

استعماله:

1- يستعمل بتركيز 1–200 كمضاد للعفونة، قوي ضد البكتيريا، الفيروسات الطحالب وبتركيز أعلى البزيرات (Disinfectant).

2- 10٪ محلول فورمالين لتثبت الأنسجة والجثث.

آثاره الجانبية: مخرش للغشاء المخاطي، إذ لامس الجلد يؤدي لتصب الجلد ويجعله خشناً.

2. الجلوتارالدهيد Glutaraldehyde:

محلول يستخدم لتعقيم المواد التي لا تتحمل أن تتعقم بالحرارة يستطيع بتركيز 2٪ القضاء على البزيرات والفيروسات بما فيها HIV (Disinfectant).

مشاكله: يسبب التحسس، التهيج إذا لامس الجلد. كما أنه مادة سامة شديدة التخريش، كاوية.

4- الأحماض Acids:

1. حمض البوريك Boricacid:

تأثيره: ضعيف كموقف لنمو البكتيريا والفطريات غير مخرش.

استخدامه: يستخدم Antiseptic كمحلول (2.4٪) أو مسحوق تعقيم مع ZnO.

2. حمض الصفصاف Salicylicacid:

حمض عضوي قاتل للفطريات ومانع لنمو البكتيريا يستخدم خارجياً كمسحوق، غسول، مرهم أو صابون لعلاج التقرحات المزمنة، القشرة، حب الشباب، وأمراض الجلد الجرثومية (Antiseptic).

إضافة إلى ان له تأثير مزيل لطبقة الجلد الكيراتينية

3. حمض البنزويك Benzoicacid.

4. حمض الماندليك Mandelicacid.

5- القواعد Bases:

مثل NaOH , KOH

6- الفينول Phenols:

من أقدم المطهرات لم يعد يستخدم كمطهر لتأثيره الكاوي والمخرش والسام.

لذلك يستخدم مشتقاته مثل:

Hexachlorophene, Cresol

يستعملوا كمزيلات عفونة Disinfectant على الأسطح Hexachlorophane يستخدم كمطهر للجروح، يوجد على شكل كريم.

7- المواد التي تقلل التوتر السطحي Surface active agents:

مثل مركبات الأمونيا الرباعية Quaternanry Amonium Compond.

1. Benzalkonium (بنزالكونيوم):

آلية عمله: هو مركب ينتج أيونات موجبة كبيرة الحجم نسبياً تعمل على تقليل التوتر السطحي: مما يسبب دمار الجدار الخلوي للبكتيريا وخروج السوائل الحيوية خارج الخلية.

مشاكلها: فعلها شديد في وسط متعادل، تتخرب في الوسط الحامضي وتتخرب بفعل الأيونات السالبة.

يستخدم: كمادة حافظة في القطرات.

2. Cetramide: (ستراميد)

لها تأثير كمادة منظفة ومطهرة، قاتلة للبكتيريا إذا استخدمت مع مزيلات عفونة أخرى فإنها تسهل عملها لتعطي مفعولاً تآزرياً (تسهل دخول مزيل العفونة لداخل الخلية البكتيرية).

تستخدم على الجلد كمطهرة للجروح على شكل كريم أو محلول. تعطي أيونات موجبة تقلل التوتر السطحي.

الصابون يحمل شحنة سالبة مثل: **Sodium Lauryl Sulfate**.

8- الكلورهكسيدين Chlorhexidine:

يستخدم كمطهر للعمليات الجراحية، غير مهيج، يستخدم على الجلد والأغشية المخاطية.

يوجد تجارياً تحت اسم Savlon وهو عبارة عن كلوهيكسدين مع ستراميد.

9- المواد المؤكسدة Oxidizing agents:

1. فوق أكسيد الهيدروجين **Hydrogen peroxides**:

ويسمى الماء الأوكسجيني .

استعماله: كمطهر، مزيل للعرق موضعياً Antiseptic .

آلية عمله: يطلق غاز الأكسجين المؤكسد.

مفعوله كمطهر ضيق، قليل الاختراق للأغشية.

2. برمنجنات البوتاسيوم Pottasium permenganate ($KmnO_4$) :

مادة مؤكسدة مطهرة، مزيلة للروائح، تستخدم لتطهير الجروح، القروح، الخراجات، غرغرة، غسول فموي، الانتانات الفطرية كسعفة قدم الرياضي، لإزالة عرق القدمين. لتعقيم الخضار والفاكهة، تطهير مياه الشرب.

10- المعادن الثقيلة Heavy metals:

قليل الاستخدام في الوقت الحاضر.

❖ **مركبات الزئبق Mercury** مثل الميكروكروم **Thiomeresal**: هي مركبات الزئبق العضوية ، مطهرة للجلد، تستعمل بتركيز 1-2٪ لعلاج الجروح تصبغ الجلد، مفعولها كمطهر ضعيف، مادة سامة.

❖ **مركبات الفضة Silver مثل Silver nitrate** (نترات الفضة)

كانت تستخدم كقطرات عيون لحديثي الولادة لكنها استبدلت بالوقت الحاضر بالمضادات الحيوية.

تستخدم كمادة كاوية وقابضةSilver Sulfa Diazine: تستخدم كمطهرة للحروق.

11- الغازات المعقمة Sterelizing gases

مثل **Ethylene oxide.**

الوحدة الرابعة عشر

مضادات الطفيليات

Antiparasites

- مضادات الأميبيا.
- طاردات الديدان.
- مضادات الملاريا.

الوحدة الرابعة عشر

مضادات الطفيليات

مبيدات الأميبا Anti Amoebics

إن **الداء الأميبي (Amoebiasis)** مرض معدٍ ينجم عن غزو الأنسجة المعوية بواسطة كائن حي أولي (Protozoa) متطفل يسمى (Entameba HistoLytica) تبقى الإصابة عادة محصورة حيث تتحول إلى زحار (الديزنطاريا الأميبية): أعراضها إسهال مائي شديد ويصاحب البراز الدم والمخاط.

تتم العدوى عن طريق المأكولات والمياه والأغذية الملوثة بالأبواغ الأميبية (Cyst) التي في داخل الجسم تنقسم وتنمو مكونة الطور المسبب للمرض (trophozoit) في هذا الطور تتغذى على البكتيريا والدم بالأمعاء مسببة تقرحات واستعمار للأغشية المبطنة للأمعاء وممكن أن تصبح الأميبا المعوية مزمنة وغير مصاحبة لأعراض في حالات من المرض المزمن قد تعبر (tryphozoit) إلى مجرى الدم وتنتقل إلى أماكن أخرى مثل الكبد (خارج الأمعاء).

تهدف المعالجة الكيميائية إلى السيطرة على الانتان المعوي والدواء المثالي هو الذي يزيل الأبواغ (Cyst) من الأمعاء.

الأدوية:

1. ايميتين Emetine:

مصدره: قلويد يستخلص من عرق الذهب.

فعاليته: له تأثير قاتل على Trophozoit وتأثير ضعيف على الأبواغ .

آلية عمله: تثبيط البروتينات.

الحركية الدوائية: لا يستعمل فموياً حيث إنه يسبب القيء.

يعطى بالزرق العضلي.

يتركز بالكبد بكميات كبيرة، طرحه بطيء جداً عن طريق البول، المعالجة الطويلة قد تؤدي إلى تراكم وظهور أعراض التسمم.

آثار جانبية: يعتبر من الأدوية ذات السمية العالية.

أ- التخريش والألم مكان الحقن.

ب- اضطراب الجهاز الهضمي، من غثيان، قيء، إسهال، إذ أخذ بالفم.

جـ- تسارع دقات القلب، انخفاض الضغط، ضعف عضلة القلب (أكثر الآثار خطورة) مما يتطلب الراحة أثناء العلاج.

استخدامه: لعلاج الداء الأميبي الكبدي.

2- باروموميسين Paromomycine:

مضاد حيوي من مجموعة الأمينو جلايكوسيدات، لا يمتص عن طريق الفم، فعال ضد الأميبا المعوية فقط.

3- دايلوكسانيد Diloxanide:

مبيد أميبي قاتل وفعال ضد الأميبا المعوية المزمنة وغير المصحوبة بأعراض.

غير فعالٍ في حالة الأميبا الكبدية (خارج الأمعاء).

آثار جانبية:

قليلة: على الجهاز الهضمي من انتفاخ، غثيان، حرقة، حكة.

اسم تجاري: Furamaide®

4- داي ايودو هيدروكسي كينولين Di- Iodohydroxy quinoline:

تركيبه : من مشتقات Hydroxy quinolines.

فعاليته: فعال ضد الأميبا المعوية خاصة المزمنة (غير المصحوبة بأعراض) يقضي على Trophozoit وبنسبة قليلة Cyst يفيد في علاج الزحار الأميبي.

لكنه غير فعال في حالات الأميبا خارج الأمعاء.

الحركية الدوائية: لا يمتص من الجهاز الهضمي، تأثيره موضعي ويطرح بالبراز.

استخدامه: الأميبا المعوية، والداء الأميبي المزمن يفيد في علاج الجيارديا*

آثار جانبية: غثيان، البراز الأخضر، إسهال.

الاستخدام الطويل يؤدي لأعراض الدرق، اضطراب الرؤيا، تلف العصب البصري (يسبب السمية لا يستخدم كثيراً).

5- كلوروكوين Chloroquine

فعالية:

1. فعال جداً ضد الاميبا الكبدية حيث يتركز بتركيزات عالية بالكبد، ولا يستخدم في الأميبا المعوية.
2. الملاريا.
3. الجيارديا.

الحركية الدوائية: يمتض كاملاً من الجهاز الهضمي، يتركز بالكبد.

آثار جانبية: لون البول بني مخمر، طعم معدني بالفم، تأثيرات على الجهاز الهضمي .

---

* الجيارديا Giardia هي أوليات سوطية تتعايش داخل الأمعاء وقد تسبب الزحار.

أكثر أماناً من الأميتين.

يستخدم للأميبا الكبدية في حال فشل Metronidazole.

6- ميترونيدازول Metronidazole

فعاليته:

1. هو العلاج الأول في علاج الزحار الأميبي وعلاج الأميبا بجميع أشكالها Cyst, Trophozoit فعال لجميع مراحل الأميبا السريرية.
2. فعال ضد الجيارديا.
3. Trichomonus* (الوحيدات المشعرة)
4. الجراثيم اللاهوائية (لذلك يستخدم في التهاب اللثة).

الحركية الدوائية: يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي ويتوزع بشكل كامل.

(في حال الأميبا المعوية نحتاج لجرعات كبيرة أكثر من الكبدية).

آثار جانبية: طعم معدني بالفم، اسوداد البول.

غثيان، الم، صداع، طفح، جفاف الفم بسبب قلة الآثار الجانبية يجعله الاختيار الأفضل لهذا الدواء.

اسم تجاري: Flagyl

7- تينيدازول Tinidazole

يشبه الـ Metronidazole بشكل كبير إلا أن استقلابه أبطأ ومفعوله أطول، يعطى بجرعة واحدة منفردة.

اسم تجاري: Fasigyn®

---

* Trichomonus Vaginalis هو أوليات سوطية تسبب الالتهاب المهبلي.

يوضح الجدول التالي تصنيف مضادات الأميبا حسب استعمالها:

الحالة	العلاج المختار
1- الأميبا المعوية المزمنة (غير المصحوبة بأعراض)	الأول Diloxanide أو Metronidazole
2- الأميبا المعوية الحادة (الزحار الأميبي)	Metronidazole
3- الأميبا الكبدية (خارج المعوية)	الاختيار الأول Metronidazole في حالة لا نستطيع استعماله نلجأ إلى Emetine

مضادات الديدان

Anthelmintics

الديدان والعدوى بها من المشاكل الصحية لدول العالم الثالث ناتجة عن الفقر،الجهل، وعدم توفر المرافق الصحية الجيدة.

الديدان الطفيلية (Helminths): هي كائنات حية عديدة الخلايا تحتوي على ثلاث طبقات وتتصف بالتشابه النصفي .

- إن مضادات الديدان (Anthelmintics): أدوية تخلص الجسم من الديدان الطفيلية التي تعيش في الأمعاء، أو تلك التي تخترق أجهزة الجسم الأخرى.
- تدعى الأدوية التي تقتل الديدان مبيدات الديدان (Vermicides) أما الأدوية التي تؤثر على الديدان فتضعفها تاركة للحركة الدودية المعوية أو للمسهلات أمر التخلص منها فتدعى طاردات الديدان (Vermifuges).
- تؤثر الديدان على صحة المريض إذ قد تسبب فقر الدم نتيجة حرمان المريض من الطعام، أذى الأجهزة، انسداد الأمعاء أو الأوعية اللمفاوية.

الأدوية:

1- البيندازول Albendazole

فعاليته: طارد للديدان واسع المفعول، يفيد للتخلص من مدى واسع من الديدان الطفيلية مثل الدودة الخيطية (pin worm) والاسكارس، الديدان الصنارية Hook worm.

آلية عمله: يمنع امتصاص الجلوكوز من قبل الدودة وبالتالي يمنعها من الحركة.

حركية الدواء: يمتص بشكل قليل من الجهاز الهضمي، يستقلب بالكبد ويطرح.

الجرعة: 400 ملغم جرعة واحدة عن طريق الفم.

(200 ملغم معلق/ 5 مل).

آثار جانبية:

قليلة وشبه مختفية، آثار جانبية على الجهاز الهضمي مثل إسهال، نفخة، غثيان، صداع.

موانع الاستخدام:

الحمل، مرضى الكبد والكلى.

2- ميبندازول Mebendazole:

هذا الدواء واسع الطيف يتميز بفعالية ضد مدى واسع من الديدان مثل الاسكارس (Round worm) ، الصنارية (Hook worm) الدودة الشريطية (Tape worm)، الدودة شعيرية الذيل (Tri choris)، الديدان المتعوية قصيرة الذيل.

آلية عمله: هو قاتل للديدان، يعمل من خلال منع أخذ الجلوكوز بواسطة الدودة، بالتالي يمنعها من الحصول على الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية.

الحركة الدوائية: يأخذ من 2-3 أيام ليطرد الديدان من الجسم 10٪ من الجرعة الفموية تمتص عن طريق الفم.

الجرعات:

100 ملغم – 200 ملغم مرتين يومياً لمدة 3 ايام وتعاد المعالجة بعد اسبوعين لقتل البيوض.

أشكال صيدلانية: أقراص، معلق للأطفال، عيار 100 ملغم.

آثار جانبية: قليلة:

- ألم بطني، غثيان، إسهال.
- آثار تحسسية (نادرة).

- تظهر بعض الآثار الجانبية عند الاستخدام الطويل مثل فقدان الشعر، مشاكل في الكبد، نقص الكريات المحببة (agranulocytopenia).

اسم تجاري: Bendzole®, Vermox®

3- نيكلوزاميد Niclosamide:

تأثيره: هو دواء قاتل للديدان Vermicidal.

فعاليته: ضد الدودة الشريطية Tape worm.

الجرعة:

1 غم صباحاً مضغاً. يتلوها جرعة أخرى 1 غم بعد ساعة.

ينصح بإعطاء مسهل شديد بعد ساعتين من الجرعة الثانية لطرد بقايا الديدان الميتة.

فعال ضد بيوض الديدان.

آثار جانبية: قليلة جداً.

الاسم التجاري: Yomesan®

4- بيبرازين Piperazine:

فعاليته: طارد للديدان، فعال ضد دودة الاسكارس (Round worm).

آلية عمله: يصيبها بالشلل بالتالي يسهل إخراجها من الأمعاء.

الجرعة: بالفم 4 غم مرة واحدة ثم مسهل.

أعراض جانبية: قليلة بالجرعات العادية.

5- بايرنتال بامويت Pyrantal Pamoate:

فعاليته: ضد الدودة الدائرية والاسكارس / الصنارية.

الجرعة: جرعة واحدة 10 ملغ/ كغ.

آلية العمل: يشل الدودة عن طريق تثبيط أنزيم الكولين استيريز.

آثار جانبية: قليلة، ومحصورة على الجهاز الهضمي.

6- بفينيوم Bephenium:

فعاليته: فعال ضد الدودة الدائرية والصنارية.

فعال بجرعة واحدة 5غم بالفم.

آلية عمله: انقباض عضلاتها، شللها، ثم التخلص منها.

أعراض جانبية: آمن.

7- ليفاميسول Levamisole:

- فعال ضد الاسكارس و Trichostrongylus

يطرد الديدان بعد شللها.

- يستخدم كمنشط للمناعة مع الأدوية المضادة للسرطان.

8- نيرايدازول Niridazole:

فعاليته: فعال ضد البلهارسيا (Schistosomes) ، الأميبا، البكتيريا اللاهوائية

الحركية الدوائية: يمتص من الجهاز الهضمي ببطء.

أعراض جانبية: عديدة خاصة على الجهاز القلبي.

9- برازيكوانتيل Praziquantel:

فعاليته: البلهارسيا، الديدان الشريطية، والعديد من الديدان.

10- مركبات الانتيموني الثلاثية Trivalent Antimony

هذا الدواء فعال ضد جميع أشكال البلهارسيا (Schistosomiasis) له فعالية ضد اليرقات داخل البيوض.

يعطى بالحقن فقط

مثل: Antimony Sodium Tartarate

يوضح الجدول التالي الديدان الشائعة والأدوية المستخدمة لعلاجها.

الدودة	العدوى	الأدوية
الدودة الشريطية Tape (Tenia saginata) worm	أكل لحوم البقر والخنازير الموبوءة وغير الناضجة	Niclosamide Praziquantel بشكل أقل Albendazole
الدودة الدائرية (Round (الاسكارس) worm)		Mebendazole Piperazine Pyrantel pamoate
الدودة الصنارية (Hook worm) (Necto Americana)		Bephenium Mebendazole Pyrantel pamoate
الديدان المفلطحة (Fluke)	الإصابة جهازية، الطفيلي، يتواجد بجسم الإنسان من غير الجهاز الهضمي	Praziquantel Niridazole
المنشقّات (Schistosomiasis) البلهارسيا	تنتقل العدوى بواسطة الإنسان، الحيوان المنزلي، أو الماء الملوث عن طريق الجلد	Trivalent Antimony

مضادات الملاريا

Anti malarial Drugs

الملاريا مرض تسببه أنواع من وحيدة الخلية تسمى Plasmodium

هو مرض وبائي أعراضه حمى، قشعريرة، فقر الدم، كبر حجم الطحال ينتشر المرض في الأماكن التي تكثر فيها المستنقعات مثل أفريقيا، بعض الجزر الآسيوية، أمريكا الجنوبية.

ولا يوجد حالات في الأردن.

يوجد أربع أنواع من Plasmodium

P. Malaria , P. vivax

P. Falciparum , P. Ovale

دورة حياة الملاريا

إن لهذه الطفيليات دورة حياة معقدة تشمل بعوضة الانوفيلس (Anophilis mosquito) الناقلة للمرض وطور آخر في المضيف في كريات الدم الحمراء.

ناقل المرض هو أنثى بعوضة الانوفيلس، عندما تلسع الإنسان فإنها تفرغ في دمه (Sporozoit) التي تهاجر الكبد وتبدأ في التكاثر في مرحلة تسمى (Pre erythrocytic stage) هذه المرحلة تستمر حتى اسبوع ولا يظهر فيها أعراض.

في نهاية هذه المرحلة تتفجر الخلايا الموبوءة (Schizont) وتفجر عدد كبير من (Merozoit) التي تهاجر كريات الدم وتنمو وتتكاثر فيها لتبدأ مرحلة

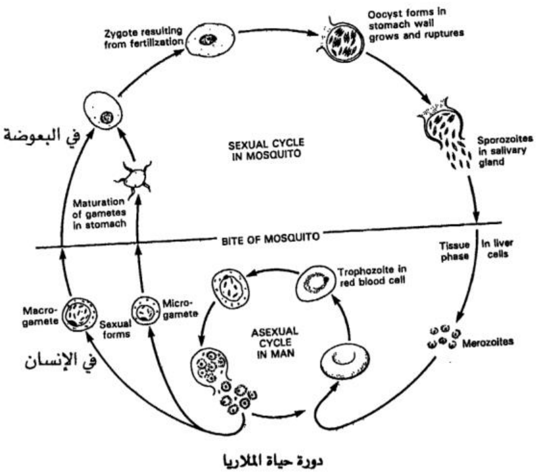
(Erythrocytic stage) لتكون (Trophozoite) داخل كريات الدم الحمراء.

يمر بعضها بمرحلة نضوج جنسية (Sexual stage) مكونة جامينات انثوية وذكرية (macro Gameto cyte).

أو البعض الآخر يؤدي لتفجر خلايا الدم محرراً Merozoites يصاحب انفجار خلايا الدم وجبات من الحرارة والقشعريرة التي تظهر على المريض.

تهاجم الميروزايت خلال الدم Erythorcytes من جديد ويعود بعضها للكبد مرة أخرى.

تكون هذه المرحلة (Exo erythrocytic stage).



دورة حياة الملاريا

مبيدات الملاريا:

هي الأدوية التي تستخدم بهدف الوقاية أو المعالجة لمرض الملاريا. المشكلة الحقيقية بالعلاج مع (Plasmodium falciparum) حيث إنها عنيدة مع الأدوية، وإذا لم تعالج تسبب الوفاة.

تصنف مبيدات الملاريا حسب فاعليتها ضد مراحل تطور البلازموديوم داخل جسم الإنسان.

1- الواقيات السببية Causal prophylaxis:

هذه الأدوية تهاجم Sporozoit داخل خلايا الكبد الموبوءة وتمنع من تكاثرها هناك وبذلك تمنع وصول المرض للدم أي تعمل على (pre erythrocytic stage).

الأدوية:

Primaquine.

2- المثبطات Suppressive:

تثبط من نمو وتكاثر الميروزايت داخل كريات الدم الحمراء أي تثبط (Erythrocytic stage).

الأدوية:

Quinine , Chloroquine , Proguanil , Pyrimethamine , Mefloquine

3- قاتلات المسبب Radical cure:

تبيد هذه الأدوية الميروزويت في داخل كريات الدم (Erythrocytic stage) ، وكذلك تبيد تلك الموجودة في خلايا الكبد (Exo Erythorcytic).

تفيد هذه الأدوية في الشفاء السريري الجذري من المرض.

الأدوية:

Primaquine , Chloroquine

ملاحظة: للشفاء الجذري من المرض يستعمل أكثر من دواء للتخلص نهائياً من الطفيل من جسم الإنسان.

يستعمل Primaquine لمدة اسبوعين بعد استعمال chloroquine.

- **للوقاية** يعطى المريض Primaquine قبل يوم من توجهه للمناطق الموبوءة ويستمر العلاج حتى شهر من عودته.

- **لعلاج** النوبات الحادة chloroquine

4- قاتلات الجاميتات Gameto cides

تعمل على مرحلة النضج Sexual stage وهذه مهمة للحد من انتشار المرض

Chloroquine , Primaquine

الأدوية:

1. كلوروكوين chloroquine

تركيبه: ينتمي لمجموعة 4- Amion quinoline من أكثر الأدوية فعالية في إبادة الملاريا.

فعاليته:

1- له فعل سريع يقتل Merozoit داخل كريات الدم الحمراء Erythrocytic stage وليس له فعالية على مرحلة الكبد Exoerythrocytic stage كما أنه فعال ضد Gametocyte

ملاحظة: Plasmodium Flacipirum اكتسب مناعة ضده.

2- له تأثير ضد Tenia أميبا الكبدية Giardia.

آلية عمله: غير واضحة تماماً يعتقد أنها تتراكم داخل أوعية الطفيل وبالتالي تمنع فعل أنزيم Lysozome في تحليل الهيموجلوبين وبالتالي تسمم الطفيل لتراكم مادة Heme.

استعماله:

1- لعلاج الأعراض: أو الوقاية من الملاريا. يستعمل لجميع أنواع الملاريا ما عدا Falcipirum العنيدة.

2- الأميبا الكبدية، الجياردنيا.

3- مخرش ومسكن موضعي لآلام الروماتيزم كما أنه مضاد للهيستامين .

الحركة الدوائية:

يمتص من القناة الهضمية بالكامل، يتركز بالكبد والطحال، يبقى داخل الجسم لعدة أشهر.

آثار جانبية: تظهر أعراضه الجانبية عند استخدامه لفترات طويلة.

1- عدم تحمل ، تحسس، غثيان، قيء، حرقة، صداع، فقدان شهية.

2- تشوش الرؤيا، اعتام القرنية، سمية على السمع.

3- عند استخدامه بالزرق يؤدي لانخفاض الضغط، فشل التنفس، وتوقف القلب.

4- تحلل دم عند الأشخاص الذين يعانون نقص في G 6PD* .

مضادات الاستطباب:

1- لا يعطى بالحقن للأطفال.

2- مرضى الكبد.

3- أمراض الدم.

ملاحظة: للتخلص الجذري من المرض يجب إعطاء Primaquine معه.

---

* نقص في أنزيم جلوكوز، فوسفات ديهدروجينيز.

2- الكينين Quinine:

من الأدوية القديمة المستخدمة لعلاج الملاريا.

مصدره: قلويد من قشور الكينا Cinchona park.

فعاليته:

1- فعال ضد الملاريا في Erythrocytic stage من مبيدات Schizont يستعمل كمثبط لانفجار الخلية الدموية وليس له تأثير ضد Sporozoit داخل الكبد.

ملاحظة: استبدل في الوقت الحاضر بأدوية أكثر فعالية وأقل سمية يستخدم في الحالات التي اكتسبت مقاومة ضد chloroquine.

2- يقلل توصيل النبضات بالقلب واستثارتها.

3- مسكن وخافض للحرارة، ويؤدي لاسترخاء العضلات اللاارادية.

حركية الدواء: يمتص بشكل كامل وبسرعة من القناة الهضمية يستقلب بالكبد ويطرح بالبول.

آلية العمل: غير معروفة.

أعراض جانبية:

يمتلك آثار جانبية عديدة وسمية عالية في حال استعماله بتراكيز عالية ولمدة أيام وأهمها:

1. مجموعة من الأعراض تسمى Cinchonism syndrome أو التسمم السينكوني طنين بالأذن، صداع، غثيان، اضطراب بـ الرؤيا هـذه الأعراض لا تتطلب توقف العلاج، في حالات أشد عند الاستعمال المتكرر تظهر أعراض أخرى من مشاكل بالسمع والرؤيا، قيء، إسهال، طفح جلدي، تثبيط التنفس، انخفاض الضغط ، عدم انتظام نظم القلب ثم الوفاة.
2. انحلال كريات الدم الحمراء خاصة عند الأشخاص الذين عندهم نقص في أنزيم G 6PD.

3. تخريش موضعي عند استعماله فموياً، وألم وتخريش مكان الحقن .
4. يؤدي إلى انخفاض السكر بالدم حيث أنه يزيد من إفراز الأنسولين .
5. انقباضات بالرحم في الأشهر الأخيرة من الحمل.
6. عدم انتظام دقات القلب وانخفاض الضغط خاصة إذا استعمل وريدياً، ولا تظهر هذه الأعراض عن طريق الفم.

3- بريماكوين Primaquine

فعاليته: فعال ضد الملاريا في مراحل الكبد قاتل Merozoit Exoerythroyctic stage قبل دخولها الدم وضد Gameto cyte. فعاليته ضعيفة في حالة erythrocytic stage.

الاستعمال: يستخدم للشفاء الجذري من المرض مع chloroquine حيث إنه فعال ضد Exoerythrocytic stage و chloroquine فعال ضد Erythrocytic stage وبالتالي كلاهما كأفضل علاج مثبط للملا،يا ومنع إعادة الإصابة.

- يعطى مع chloroquine للأشخاص الدين يعانون نقص أنزيم G 6PD حتى يحدث الغلاج دون إحداث نزيف.

آثار جانبية:

قليل في الجرع العلاجية وتشمل.

1. ألم معدي، مغص، غثيان، (لذلك يعطى بعد الأكل لتقليل الآثار الجانبية).
2. مشاكل في الدم، فقر دم، نقص كريات الدم البيضاء.

4- ميبا كرين Mepacrine:

فعال ضد Erythrocytic schizont أي أنه يثبط الطور الطفيلي داخل كريات الدم الحمراء.

أقل فعالية من chloroquine ، أكثر سمية كما أنه يصبغ الأنسجة باللون الأصفر. فعال ضد الجيارديا.

5- ثنائي الغوانيد Biguanides

وهي مجموعة أدوية تشمل

- **Proquanil**
- **Cycloguanil pamoate**

من الأدوية التي تبدي مفعولاً بطيئاً في Erythrocytic stage ليس له تأثير ضد Gametocytes لذلك يستخدم بهدف وقائي.

آلية العمل: يثبط أنزيم Dihydrofolate Reducatse

بالتالي يمنع تصنيع Folic acid.

سمية قليلة: Chloroquine أفضل منه علاجياً .

6- بايرميثامين Pyrimethamine:

يثبط أنزيم Dihydorfloate Reductase له تأثير ضعيف على Schizont في كريات الدم الحمراء.

ليس له تأثير ضد Gametocyte

يستخدم وقائياً وعلاجياً.

الحركة الدوائية: يمتص جيداً من القناة الهضمية.

تأثيرات جانبية: يعتبر من الأدوية الآمنة:

طفح، غثيان، فقر دم، وندرة الدم بجرعات عالية.

اسم تجاري: Daraprim®

7- ميفلو كوين Mefloquine:

فعال ضد الأجيال المقاومة لـ Chloroquine من P.Flacipirum

يستخدم وقائياً ايضاً، ظهرت أخيراً مقاومة ضده خاصة في البلدان التي استخدم فيها كثيراً.

مشكلته سميته خاصة على القلب والجهاز العصبي.

8- هالوفانترين Halofantrine:

يستخدم ضد P.falciparum المقاومة للكلوروكوين .

آثار جانبية: ألم البطن،إسهال، طفح، حكة.

9- ارتميسين Artemisin:

مصدره: نبات الشيح.

سريع التأثير ضد Schizont في المراحل داخل كريات الدم فعال ضد الأجيال المقاومة.

غير فعال في الطور الكبدي.

10- Doxycycline

من المضادات الحيوية من مجموعة Tetracycline يستخدم لعلاج الملاريا العنيدة.

الوحدة الخامسة عشر

مضادات الفطريات Antifungal

مضادات الفيروسات Antiviral

مضادات الفطريات

Anti fungal Drugs

الفطريات : هي كائنات حية دقيقة تعيش متطفلة على الكائنات الأخرى مسببة الأمراض.

انتشرت بالسنوات الأخيرة الأمراض الفطرية نتيجة لانتشار الجراحة، الأدوية المضادة للسرطان، المضادات الحيوية ومرضى الايدز، مرضى السكري، والمرضى الذين يأخذون مركبات الكورتزون هؤلاء هم أكثر عرضة للإصابة بالفطريات.

معظم الفطريات مقاومة للمضادات الحيوية.

- تصنيف الالتهابات الفطرية إلى التهابات جهازية والتهابات سطحية وعلى هذا الأساس تصنف مضادات الفطريات إلى مضادات جهازية ومضادات موضعية.

أولاً: مضادات الفطريات الجهازية Systemic Antifungal Drugs:

1- امفوتيرسين ب Amphotericin B:

فعاليته: له مفعول واسع ضد الفطريات، والخمائر.

آلية عمله:

يزيد من نفاذية الغشاء الخلوي للفطريات عن طريق ارتباطه بـ Ergosterol مما يؤدي لتشوه فتحات Pores في الغشاء الخلوي وخروج مكونات الخلية.

المناعة هنا ممكن أن تنشأ في بعض أنواع الفطريات.

الحركية الدوائية:

- لا يمتص من الفم لذلك يستخدم عن طريق الفم لعلاج الالتهابات الفطرية المعوية.
- يعطى بالزرق لإعطاء أثر جهازي لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية .

الحقن العضلي مؤلم.

استخدامه:

لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية.

جرعات واشكال صيدلانية:

- بالحقن الوريدي البطيء 0.5-0.6 ملغم/ كغم يومياً.
- داخل السائل الشوكي Intrathecal لالتهاب السحايا الفطري .
- أقراص لعلاج التهابات فطرية معوية.
- كريم ولوشن لعلاج التهابات فطرية جلدية.

آثار جانبية:

تنشأ بعد الحقن : قشعريرة، حمى، فقدان شهية، قيء، غثيان، ارتجاف، إحمرار ، صداع ، دوار، تشنجات، الم في العضل.

التهاب الأعصاب الطرفية، فقر دم، انخفاض في الضغط، نزيف بالأمعاء، فشل كلوي إذا استخدم لفترات طويلة بجرعات عالية ومشاكل بالكبد.

اسم تجاري: Fungizone®

2- فلوسايتوسين Flucytosine.

التركيب الكيميائي: 5- Flurocytosine

فعاليته:

مضاد للفطريات فعال فموياً، فعاليته ضد طيف من الفطريات أضيق من الامفوتيرسين.

آلية العمل:

يعيق تكوين الحمض النووي DNA و RNA المناعة الدوائية ضده تنشأ بسرعة يستخدم مع Amphotericin ليعطي المزيج تآزراً ويقلل من ظهور المناعة.

الحركية الدوائية:

يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي، يتوزع بشكل واسع يصل إلى CSF ويطرح بالبول دون تغيير.

استعماله:

لعلاج الفطريات الداخلية، فطريات الدم، التهاب السحايا الفطري.

الجرعة: 100-150 ملغم/ كغ يومياً عن طريق الفم مقسمة على 4 جرعات.

آثار جانبية:

سمية على نخاع العظم نقص كريات الدم البيضاء ونقص صفائح الدم.

3- مجموعة الأزول Azoles

هي مجموعة من مضادات الفطريات الحديثة، المصنعة وتقسم إلى مجموعين لهما نفس التركيب وآلية ا لعمل:

1- Imidazole.

2- Triazole

Imidazoles: وتشمل الأدوية التالية:

Clotrimazole – Miconazole – Ketoconazole

فقط Ketoconazole يستخدم جهازياً. وباقي الأدوية موضعياً.

Triazole: وتشمل Fluconazole , Itraconazole ويستخدمان جهازياً.

آلية العمل:

تثبيط تكوين Ergosterol في الغشاء الخلوي للفطريات وبالتالي يغير من المكونات الدهنية بالغشاء فيقتل الفطريات.

فعاليتها: لمجموعة الأزول مدى واسع في الفعالية ضد الفطريات.

الأدوية:

❖ **كيتوكونازول Ketoconazole:**

يستعمل فموياً له فعل علاجي واسع لعلاج الفطريات الجهازية والخارجية.

الحركية الدوائية: يمتص عن طريق الفم (يعطى على شكل حبوب) لا يصل للدماغ.

الاستعمال:

يستخدم لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية بجرعة 400 ملغم يومياً عن طريق الفم، الامتصاص يزيد بوجود الطعام (له استخدامات خارجية أخرى).

آثار جانبية:

1- الجهاز الهضمي.

2- يثبط تكوين السيترويدات بالجسم، فيؤدي لخلل هرموني

الرجال ← تضخم الثديين، قلة الحيوانات المنوية.

النساء ← اضطرابات في الدورة الشهرية.

3- قد يسبب التهاب الكبد.

مضادات الاستطباب:

لا يعطى للحامل والمرضع حيث أنه يسبب تشوهات خلقية للأجنة، ويطرح بالحليب.

ملاحظة:

1- يؤثر على استقلاب كثير من الأدوية مما يزيد سميتها لذلك يوجد تداخلات دوائية عن طريق الاستقلاب أو الامتصاص.

2- بسبب التداخلات الدوائية والسمية قل استخدامه جهازياً ويفضل استخدامه موضعياً.

اسم تجاري: Nizoral®

❖ اتراكونازول Itraconazole:

يستعمل فموياً له مدى واسع (أوسع من الكيتوكونازول) وآثار الجانبية أقل.

يستخدم لعلاج الالتهابات الفطرية الجهازية بجرعة 200 ملغم يومياً عن طريق الفم.

اسم تجاري: Sporanox®

❖ فلوكونازول Fluconazole

يستعمل بجرعة 50-400 ملم/ يومياً بالفم أو بالزرق الوريدي لعلاج الالتهابات الفطرية.

يمتص بشكل أفضل، يصل للسائل الشوكي.

له تأثيرات جانبية قليلة.

اسم تجاري: Diflucan®

4- الجرازوفالفن Grisofulvin:

مصدره: مضاد فطريات طبيعي يستخرج من Pencillium GrisoFulvin

فعاليته: وهو مانع لنمو الفطريات فعال في الالتهابات الفطرية الجلدية التي تصيب الجلد ، الشعر، الأظافر ، وفي التهابات Tinea مثل سعفة القدم، سعفة الرأس غير فعال ضد الجراثيم (البكتيريا) ولا يستخدم في الالتهابات العميقة.

الحركية الدوائية:

قليل الذوبان، يمتص بكفاءة من الجهاز الهضمي خاصة مع الغذاء الدهني، يتركز بالمناطق الكيراتينية بالجلد ، الأظافر والشعر. يطرح جزء كبير منه بالصفراء وقليل بالبول.

الجرعة: 500 ملغم، يومياً بالفم مجزأة 4 مرات .

آثار جانبية:

1. القناة الهضمية، غثيان، قيء، حرقة.
2. تحسس ، صداع.
3. التهاب الكبد

اسم تجاري: Fulcin®

ثانياً: مضادات الفطريات الموضعية Topical Anti fungal

تستخدم هذه الأدوية لعلاج الالتهابات الفطرية الخارجية مثل التهابات الجلد، والأغشية المخاطية (الفم، المهبل) مثل Candidiasis , Tinea

غير فعال في التهابات الفطريات تحت الجلد، الشعر، الأظافر.

أشكال صيدلانية: مراهم ، كريمات ، لوشن، مساحيق، تحاميل، جل.

الأدوية:

1- مجموعة الأزول Azoles

❖ ميكونازول Miconazole

هذا الدواء سامٍ داخلياً، فعال لعلاج الالتهابات الفطرية الخارجية (Topical) جلدياً ومهبلياً، له فعالية ضد الكانديدا.

أشكال صيدلانية: كريم جلدي، بخاخ، مسحوق، كريم وتحاميل مهبلية، Oral gel.

اسم تجاري: Daktarin®

❖ كلوتريمازول Clotrimazole

واسع المفعول لعلاج الالتهابات الفطرية الخارجية (سام داخليا).

الأشكال الصيدلانية: تركيز 1٪ كريم، غسول، محللو، كريم مهبلي، تحاميل مهبلية.

اسم تجاري: Canestene

❖ ايكونزول Econazole

يشبه المايكونازول فعال أكثر في علاج الالتهابات بالفطريات العنقودية مثل (Asparagillus).

اسم تجاري: Pevaryl®

أشكال صيدلانية: 1٪ كريم.

❖ كيتوكونازول Ketoconazole

شامبو، كريم.

لعلاج الالتهابات الفطرية الموضعية وقشرة الشعر.

اسم تجاري: Nizoral

❖ **Oxiconazole**	اسم تجاري	Oxistat®	كريم
❖ **Butoconazole**	اسم تجاري	Femstat®	كريم مهبلي.
❖ **Terconazole**	اسم تجاري	Terazol®	كريم وتحاميل مهبلية
❖ **Ornidazole**	اسم تجاري	Tiberal®	
❖ **Ticonazole**	اسم تجاري	Trosyd®	

2- تولنافتيت Tolnaftate

يستخدم لعلاج العدوى الجلدية الناتجة عن كثير من الفطريات مثل Tinea بجميع أشكالها.

استخدامه موضعي فقط

أشكال صيدلانية: كريم 1٪، هلام، مسحوق، محاليل جلدية.

اسم تجاري: Tinaderm®

3- nafifine , Terbenafine

من مجموعة الالامين.

4- النيستاتين Nystatin

هذا الدواء سام جداً إذا أخذ جهازياً لذا اقتصر استعماله لعلاج الالتهابات الفطرية الموضعية ليس له تأثير ضد البكتيريا.

فعال ضد Candida في الجلد، والأغشية المخاطية (الفم، المهبل) يستخدم على شكل كريم، مرهم، تحاميل، أو معلق فموي لعلاج كانديدا القولون (حيث أنه لا يمتص من الجهاز الهضمي).

أسماء تجارية: Mycostatin®, Nilstat®

5- الامفوتيرسن ب Amphotericin B:

كريم، مرهم، غسول، للالتهابات الفطرية الموضعية.

6- حمض انديسيلنك Undecylenic acid

له تأثير مضاد للفطريات

مضادات الفيروسات

Antiviral

❖ الفيروسات هي كائنات متطفلة بالكامل تعتمد في تغذيتها على خلايا المعيل وأيضاً توجه العمليات الاستقلابية لتكوين نواتج لصالح الفيروسات نفسها.

أطوار نمو وانقسام الفيروس داخل جسم العائل:

1- دخول الفيروس إلى جسم الإنسان وإصابته بالعدوى (العلاج هنا التطعيم).

2- امتصاص الفيروس على الغشاء البلازمي للخلية.

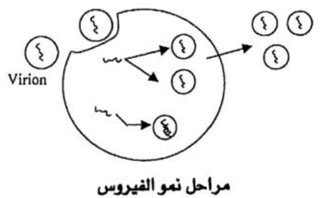
3- بعد ذلك تتم بلعمة الفيروس إلى داخل الخلية.

4- عندما يصبح الفيروس داخل الخلية يزال الغطاء البروتيني (Capsid) ويتحرر الحمض النووي.

5- سيطرة الفيروس على خلية العائل وحثها على إنتاج العديد من البروتينيات والأحماض النووية لصالح الفيروس .

6- نضوج الفيروس، تكون غطاء بروتيني حول الأحماض النووية.

7- تفجر الخلية وانطلاق اعداد كبيرة من الفيروسات..



مراحل نمو الفيروس

المراحل السابقة خفية ولا تظهر منها أعراض.

❖ مضادات الفيروسات قد تعمل على منع إحدى الخطوات السابقة.

أنواع الفيروسات (تركيبها):

هناك نوعان من الفيروسات المعروفة هي:

1) **DNA viruses** ← الأحماض النووية من نوع DNA ← مثل الجدري، الهيربس.

2) **RNA viruses** ← تحوي على الأحماض النووية ←RNA مثل فيروس شلل الأطفال، الحصبة، أبو كعب، وداء الكلب.

❖ يحيط بالفيروس غطاء بروتيني يدعى (Capsid).

تكمن الصعوبات في علاج الفيروسات لعدة أسباب:

1- كون الفيروس متطفل بالكامل على خلايا العائل، ليكون العلاج فعالاً يؤثر على وظيفة خلايا العائل، ويصاحبها آثار سمية على الإنسان.

2- تظهر الفيروسات مقاومة تجاه الأدوية.

3- إمكانية نمو الفيروس بعد وقف المعالجة وعودة الإصابة.

4- الفحوصات المخبرية عن تأثير الأدوية ضد الفيروسات لا زالت غير كافية للحكم على مدى فعالية وأمان الدواء.

5- تظهر الأعراض المرضية بعد تضاعف الفيروس وليس في بداية الإصابة.

6- اختلاف الأعراض التي يسببها الفيروس من شخص لآخر ومن فصيلة لأخرى، وتأثير الأدوية يختلف من شخص لآخر وفصيلة لأخرى.

الأدوية المضادة للفيروسات وتصنيفها:

أولاً: مضادات الفيروسات من مجموعة Herpes

Herpes Simplex (العقبولة البسيطة).

تسبب الإصابة بـ Herpes Simplex I ← أمراض بالفم الوجه، الجلد، الدماغ.

Herpes simplex II: يسبب التهاب الأعضاء التناسلية، الشرج، الجلد، والأغشية السحائية.

الأدوية:

❖ اسيكلوفير Acyclovir

مضاد للفيروسات، واسع المفعول، ضد كثير من الأنواع

Herpes genetalia, Herpes zoster, Herpes simplex

آلية عمله:

يمنع انقسام DNA في الفيروس، وهو فعال ضد خلية الفيروس أكثر من العائل.

الاستعمال:

يستعمل لعلاج الانتانات الفيروسية المسبب لها Herpes.

أشكال صيدلانية:

كبسولة 200 ملغم. مسحوق للزرق الوريدي، مرهم للحمو.

أعراض جانبية:

1- تخريش موضعي مكان الاستعمال.

2- غثيان،إسهال، طفح، صداع إذا استخدم فموياً.

3- سمية على الكلى والأعصاب (تؤدي لرجفة، تشنجات) إذا اخذ وريدياً.

الاسم التجاري: Zovirax®

❖ فيدارابين Vidarabin

آلية العمل: مثل Acyclovir يثبط من تكوين DNA.

استخدامه:

- لعلاج الالتهابات الفيروسية من نوع Herpes بالحقن الوريدي.

- على شكل مرهم عينين في التهابات الملتحمة.

- للحفاظ على حياة الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة Acyclovir أفضل منه وأقل سمية فحل محله بالعلاج.

❖ ترايفلوريوردين Trifluridine:

يثبط تكوين DNA الفيروسي.

استعماله:

يستخدم موضعياً لعلاج التهابات العين من نوع Herpes أو موضعياً على الجلد للحالات المقاومة لدواء Acyclovir.

❖ ايودكسيوريدين Idoxuridine:

مضاد فيروسي يمنع فيروس العقبولة البسيطة (Herpes Simplex) و Adneovirus أي فيروسات من نوع RNA.

- يستخدم فقط موضعياً نظراً لسميته على الإنسان .

اشكال صيدلانية:

- قطرة عينية 0.1٪ لالتهابات القرنية الفيروسية مرهم عينين 0.5٪ .

- مرهم جلدي.

أعراض جانبية:

إحمرار، زيادة افراز الدموع، تورم العين، الجفن، حكة، ألم.

اسم تجاري: herplex®

أدوية أخرى

- Sorivudine
- Foscarent
- Vala cyclovir
- Ganciclovir
- Famciclovir
- Penciclovir

ثانياً: مضادات الفيروسات الراجعة Anti Retro virus

تتميز هذه الأدوية بفعاليتها ضد فيروس HIV المسبب للايدز.

الأدوية:

- زيدوفيودين Zidovudine (AZT)

آلية عمله: يثبط أنزيم (RNA Dependent DNA Polymerase)

الذي يمنع تكوين DNA

الحركية الدوائية:

يمتص جيداً من القناة الهضمية.

الاستعمال:

في معالجة التهاب HIV ويفضل استعماله بالمشاركة مع أدوية أخرى حتى لا تتولد المناعة ضده ولينتج تأثير متآزر.

الآثار الجانبية:

نقص الكريات المحببة agranulocytopenia، أنيميا، صداع، غثيان، ارق، ألم بالعضلات.

❖ **ديدا نوسين Didanosine:**

يستعمل لعلاج HIV في حال عدم تحمل Zidovudine أو اكتساب مناعة ضده.

ثالثاً: مضادات الانفلونزا Anti Influenza Agent

❖ **الامانتيدين Amantidine**

هو مضاد فيروسي.

فعاليته: يفيد كمضاد وللوقاية من Influenza A وليس له فعالية أو تأثير بالأنواع الأخرى من الانفلونزا.

آلية عمله:

يمنع تضاعف فيروس الانفلونزا ، يمنع إزالة الغطاء البروتيني للفيروس من نوع RNA (Inf A) .

الاستعمال:

- يستعمل بشكل رئيسي للوقاية أو للعلاج ضد انفلونزا A.
- يستعمل حالياً في معالجة داء باركنسون.

ملاحظة ← التطعيم هو الإجراء الرئيسي، يستخدم الامانتدين للمرضى المعرضين كثيراً لفيروس أو عدم توفر التطعيم.

آثار جانبية:

خفيفة ← - اضطرابات هضمية.

- أعراض تحسسية.

شديدة ← - عند زيادة الجرعة تظهر تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي صعوبة في التركيز، ارق، فقدان الشهية.

- تأثيرات على الكلى، وازدياد البول خاصة عند كبار السن.

❖ **ريبافيرين Ribavirin**

يثبط تضاعف الفيروسات المحتوى على DNA وتلك المحتوية على RNA.

يستخدم وريدياً لعلاج Influenza

حلالات هوائية ← لعلاج Pneumonia

❖ **الانترفيون Interferons (INFs)**

هي مجموعة من المواد الطبيعية التي تكونها الخلية لتحميها من الفيروسات من غير أن تضر بالعائل.

واسعة المفعول ضد فيروسات من نوع DNA , RNA.

آلية عمله:

ترتبط بمستقبلات خاصة على سطح الخلية فتثبط من عبور الفيروس وإزالة الغطاء البروتيني، تثبط تكون m-RNA وبالتالي تمنع تحرر الفيروس، وتثبط تكوين بروتينات الفيروس.

خواصه الطبيعية:

1- تنظيم المناعة داخل جسم الإنسان.

2- تنظيم انقسام الخلايا خاصة الانقسامات غير الطبيعية في السرطان.

3- له دور مضاد للفيروسات.

استخدامه:

1- لعلاج بعض أنواع الأورام واللوكيميا.

2- التهابات فيروسية من نوع Herpers, Hepatitis B, C، مرضى الايدز مع Zidovudin وفيروس Rhinvirus المسبب للرشح.

الحركية الدوائية:

لا يمتص عن طريق الفم، فيعطى حقن عضلي، Iv, S.C:

آثار جانبية:

1- تثبيط نخاع العظم، نقص الخلايا المحببة، نقص الصفائح.

2- أعراض شبيهة بالانفلونزا مثل حرارة، صداع، ألم عضلات، لا تلبث أن تختفي.

3- سمية عصبية، ذهول، اضطرابات سلوكية ، نوبات تعب.

4- خلل بالغدة الدرقية.

5- سمية على القلب، الكلى، الكبد.

الوحدة السادسة عشر

مضادات الأورام

Anti Cancer Drugs

الأدوية المضادة للسرطان (مضادات الأورام)

Cytotoxic Drugs (AntiNeoplastic Drugs)

- وتدعى أيضاً الأدوية السامة للخلايا (Cytotoxic Drugs).

مقدمة:

بالرغم من المعرفة الكبيرة عن وظيفة الخلية وانقسامها، لكن لا زال هناك غموض حول طبيعة وكيفية سلوك الخلية السرطانية.

فبدلاً من أن تنقسم الخلية السرطانية مثل أي خلية طبيعية وتبقى في حدود العضو المعين فإنها تهاجم وتنتقل بواسطة الدم أو الجهاز اللمفاوي إلى أعضاء أخرى بعيدة عنها وهذا ما يسمى بانتشار السرطان. (Metastases).

دورة انقسام الخلية: Cell division

- معروف بأن معظم خلايا الجسم تتكون من النواة محاطة بالسيتوبلازم.
- النواة تحتوي على DNA الذي بدوره يحمل الشيفرة التي تحدد نوع البروتينات التي تصنعها الخلية وبالتالي وظائف الخلية.
- السيتوبلازم يحتوي (RNA) الذي يستقبل تعليمات من DNA ويقوم بتصنيع البروتينات.
- معظم الأدوية السامة للخلايا والتي تُدعى سموم خلوية (Cytotoxic) تمنع الـ DNA أو RNA وبالتالي تمنع دورة انقسام الخلية.

ولسوء الحظ فإنها لا تفرق بين الخلية العادية والخلية السرطانية.

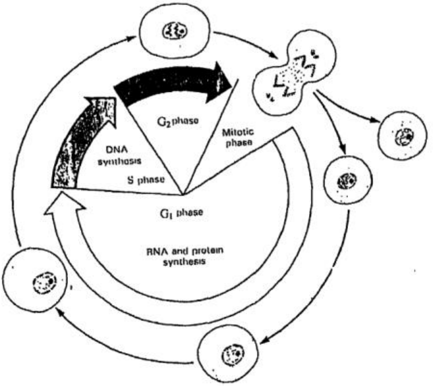
الرسم التالي يوضح أطوار دورة انقسام الخلية وهي:

-G_1 phase: وهو طور تصنيع البروتين. وقد يستمر عدة ساعات إلى عدة سنوات.

-S phase: وهو طور قصير ويمتاز بتصنيع الـ DNA.

- G_2 phase: وهو طور قصير جداً يتبعه انقسام الخلية.

- Miotic phase: وهو طور ينقسم فيه الـ DNA إلى قسمين.



- هناك أدوية مضادة للسرطان تؤثر على انقسام الخلية بعدة أطوار وهناك أدوية تؤثر في طور معين فقط.

تصنيف مضادات الأورام:

تصنف حسب آلية العمل إلى:

أولاً: مجموعة الألكلة Alkylating agents

- أدوية فعالة كيميائياً ترتبط مع الـDNA في نواة الخلية وبالتالي تقتل الخلية.
- لا تفرق بين الخلية السرطانية والطبيعية وخاصة خلايا نخاع العظم وخلايا الجهاز الهضمي التي لها سرعة انقسام عالية.

الأدويـة:

(Chlormethine) Mustine (1

- وهو نوع من غاز الخردل.
- يستعمل خاصة في سرطان الجهاز اللمفاوي مثل Hodg kin's Disease.
- بسبب سميته العالية نقص استعماله في الآونة الأخيرة.

آثاره الجانبية:

قيء، غثيان، تثبيط نخاع العظم وخاصة كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.

جرعته: بسبب تخريشه الشديد فإنه يُعطى حقناً بالتسريب الوريدي.

- يُعطى بجرعة 0.4 ملغم/ كغم من وزن الجسم.

Cycolphosphamide (2: (Endoxan ®)

- يعتبر prodrug أي أنه غير فعال وبالاستقلاب يتحول في الكبد إلى مادة فعالة.
- يُعطى فموياً وحقناً بالوريد أما يومياً أو أسبوعياً.
- يُعطى مع الأدوية المضادة للسرطان الأخرى.
- جرعته (2-3) ملغم/ كغم من وزن الجسم.

آثاره الجانبية:

تثبيط نخاع العظم، تخرب بصيلات الشعر وبالتالي الصلع، فشل كلوي حاد.

Ifosfamide (3:

يشبه الـ cyclophosphamide لكن تأثيره على نخاع العظم أقل بينما تأثيره على الكلى أشد.

ملاحظة: يُعطى دواء يدعى **mesna** مع أدوية السرطان حيث يقلل من تأثير هذه الأدوية على الكلى والمثانة.

4) Chlorambucil : (leukeran ®)

- يعتبر العلاج المثالي لمعالجة سرطان الدم والجهاز اللمفاوي.
- يشابه الـ Mustine كيميائياً.
- يعطى فموياً ولا يسبب قيء أو غثيان.
- جرعته: (0.1 – 0.2) ملغم/ كغم من وزن الجسم.

5) Busulphan:

- يستعمل في معالجة سرطان الدم المزمن (Chronic myeloid leukaemia).
- له تأثير مثبط قوي لنخاع العظم فيقلل بشكل كبير من كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.
- من آثاره الجانبية الأخرى أنه يسبب تصبغ الجلد وتليف الرئتين.
- يعطى فموياً بجرعة (4–12) ملغم يومياً ابتداءً ثم تعدّل الجرعة حسب استجابة المريض.

6) Melphalan (Alkeran®):

- مشابه للـ Mustine في تركيبه الكيميائي.
- له تأثير شديد كمثبط لنخاع العظم وقليلاً ما يسبب الصلع
- يُعطى فموياً بجرعة (4–6) ملغم يومياً.

7) Lomustine (CCN_4):

- مشابه لمجموعة الألكلة ويختلف عنها بآلية التأثير.
- يُعطى فموياً بجرعة منفردة ثم يوقف لمدة (4–6) أسابيع بسبب تأثيره الشديد على كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.

- يسبب غثيان وقيء شديدين.

ثانياً: قلويدات نباتية (Alkaloids)، مثل:

1) **Vinblastine**: (Velban®).

- قلويد يستخرج من نبات يدعى (Periwinkle).
- يعتقد بأنه يعمل على طور واحد من أطوار انقسام الخلية وهو (Mitosis phase).
- يعطى حقناً مرة أسبوعياً في علاج بعض أمراض سرطان الجهاز اللمفاوي.

2) **Vincristine** : (oncovin ®)

- مشابه للـ Vinblastine ويعطى حقناً بالوريد أسبوعياً.
- يستعمل في سرطان الدم وفي سرطان الجهاز اللمفاوي.
- له تأثير شديد على الأعصاب الطرفية والذاتية مما يسبب إمساك واضطرابات معوية شديدة وكذلك يسبب نمنمة في الأطراف.

3) **باكليتكسيل (Texal ®)** Paclitaxel

مركب ثنائي التيربين (Diterpenoid) تم استخلاصه من خشب الطقسوس عام 1971 في عام 1992 تم إثبات فعاليته في سرطان المبيض وعام 1995 لوحظ مفعوله الواعد في سرطان الثدي، الرئة، البلعوم، الرأس والرقبة.

آلية العمل:

- يرتبط في التيوبيولين Tubulin في درجات حرارة باردة دون الحاجة إلى (GTP) في الأنيبيات الدقيقة المكونة للخيوط المغزلية ومن ثم يثبط انقسام الخلايا لتمر هذه الخلايا ببرنامج موت الخلايا.

ثالثاً: النظائر المشعة (Radioactive isotopes)

مثل: Radiophosphorous, Radiogold, Radioiodine.

رابعاً: المضادات الحيوية، مثل:

1) Doxorubicin (Adriamycin)

- يعتبر من المضادات الحيوية التي لها تأثير قوي كمضاد للسرطان.
- يعطى حقناً بالوريد جرعة كل 3 أسابيع مع أدوية أخرى.
- يعتقد بأن له تأثير مضاد لعمل الـ DNA والـ RNA.
- له تأثير مثبط لنخاع العظم يظهر بعد أسبوعين من بداية العلاج.
- يسبب أيضاً سمية لعضلة القلب وقيء وصلع.

2) Bleomycin:

- أيضاً من المضادات الحيوية التي تستعمل كمضادة للسرطان.
- يعطى مع أدوية أخرى في علاج سرطان الجهاز اللمفاوي وسرطان الخصية.
- لا يثبط نخاع العظم.
- يعطى حقناً بالوريد أسبوعياً.

خامساً: الهرمونات (Hormones)

مثل:

1) Tamoxifen: (Tamofen ®)

- له تأثير مضاد لهرمون الاستروجين (Antiestrogens).
- يستعمل بكثرة في علاج سرطان الثدي عند النساء.
- يُعطى فموياً بجرعة (20 ملغم) يومياً.
- تجارب عديدة أُجريت في الولايات المتحدة لإعطاء هذا الدواء للنساء قبل وبعد

سن اليأس كوقاية من سرطان الثدي والنتائج كانت مشجعة في منع وتخفيف حدوث سرطان الثدي وكذلك كوقاية من هشاشة العظام.

آثاره الجانبية: قليلة مثل غثيان، وذمة، احمرار الوجه، خطورة حدوث سرطان بطانة الرحم.

- **Tamoxifen**: يزيد من عمل أدوية مميعات الدم مثل الـ warfarin.

2) Aminoglutethimide:

- مثبط للهرمونات الستيرويدية في الغدة الظهرية ويثبط تكوين الاستروجين والاندروجين.
- يستعمل في علاج سرطان الثدي وزيادة إفراز هرمونات الغدة الكظرية (Cushing's Disease).

3) مشتقات الكورتيزون:

لها استعمال في بعض أمراض سرطان الدم والغدد اللمفاوية.

سادساً: العلاج المناعي (immunotherapy)

محاولات عديدة أجريت لحث بعض الأجسام المضادة (Antibodies) ضد بعض أنواع السرطان وكانت بعضها مشجعة، مثل:

1) interferons:

هي أجسام مضادة للفيروسات ينتجها الجسم ولها بعض التأثير كمضادة للسرطان.

2) Levamisole:

دواء حاث للجهاز المناعي (immunostimulant) ويستعمل بكثيرة في علاج سرطان القولون.

سابعاً: متفرقات، مثل:

1) **Etoposide** : (podophyllin)

- يستخرج من بنات podophyllin
- له تأثير مضاد للسرطان موضعياً في علاج التواليل (warts).
- يعطى أيضاً فموياً وحقناً.

2) **procarbazine، Decarbazine:**

- يستعملان في سرطان الغدد اللمفاوية، وسرطان تصبغ الجلد (Melanomas).

3) **cisplatin، Carboplatin:**

- من مشتقات معدن البلاتين.
- يستعملان في علاج سرطان الخصية والمبايض.
- تعطى حقناً بالوريد.
- Cisplatin يسبب سمية شديدة على الكلى وتسمم الأذن (طرش)

ملاحظة مهمة:

- إن مثبطات المناعة (immunosuppressants) هي أدوية تثبط الاستجابة المناعية في الجسم حيث تقوم على إنتاج الأجسام المضادة وخلايا الدم والخلايا اللمفاوية المختصة بمكافحة المواد الغريبة على الجسم ولما كانت مضادات الأورام تثبط نمو الخلايا فإنها جميعاً مثبطات للمناعة.
- على أن هناك مواد تثبط المناعة وليست مضادة للأورام وتستعمل في الحالات التالية:

1- للوقاية من رفض الجسم للأعضاء المزروعة (Transplantation).

2- في معالجة بعض أمراض المناعة الذاتية (Autoimmune Diseases).

مثل: التهاب المفاصل الرثوية (Rheumatoid arthritis).

التهاب الكبد المناعي (Hepatitis).

أمراض البحر الأبيض المتوسط (Miditerinian disease).

- من الأدوية المثبطة للمناعة:

1) **Azathioprine (Immuran ®)**:

- له تأثير مثبط للمناعة ومضاد لبعض الأورام.
- يستعمل فموياً بجرعة (50- 100) ملغم في معالجة أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب الكبد، التهاب المفاصل الرثوية، فقر الدم الناتج عن انحلال كريات الدم الحمراء.

2) **Cycloserin**

- له تأثير فعال في الوقاية من رفض الجسم للأعضاء المزروعة.
- يُعطى فموياً لفترة طويلة.
- يستعمل في معالجة عنبية العين.

3) **مشتقات الكورتيزون:**

- لها تأثير مثبط للمناعة.

4) **Cyclosporin**

ويُعطى بجرعة 100 ملغم فموياً.

اسمه التجاري: Neoral®

ثامناً: مضادات الاستقلاب (Antimetabolites)

تشمل هذه المجموعة نظائر:

- نظائر حامض الفوليك Folic acid analogs.

- نظائر البيرميدين Pyrimidine analogs.

- نظائر البيورين Purine analogs.

1) نظائر الفولات : Folic acid analogs

❖ **ميثوتريكسيت (folex ®, Nexate ®) Methotrexate**

تحتل مضادات الفولات مكانة هامة في المعالجة الكيميائية للأورام وهي تقتل الأورام في مرحلة (s) لدورة الخلية.

الاستعمال العلاجي:

- اللوكيميا (فعل مؤقت).
- سرطان العظام.
- الأورام الصلبة (Solid tumors) مثل أورام الثدي، الرقبة، الرحم.
- سرطان المشيمة يستعمل بالحقن العضلي بجرعة 1ملغم/ كغم يوم بعد يوم (4 جرعات).
- كما يستعمل هذا الدواء في أمراض أخرى غير سرطانية مثل:-
- أمراض الصدفية.
- الأمراض الجلدية مثل الالتهابات الفطرية الجلدية.
- الروماتيزم.
- يمتلك فاعلية متوسطة كمثبط مناعة لذا يستخدم في حالات زراعة الأعضاء أو زراعة نخاع العظم.
- مرض كرون Crohn's disease.
- مرض ويغنر Wegener's disease.
- كما ويمكن استعماله عن طريق الزرق بالنخاع الشوكي في المعالجة أو الوقاية من لوكيميا الأغشية السحائية أو الليمفاوية.

يستعمل عن طريق الفم بجرعة 2.5 ملغم لمدة 5 أيام يرتاح المريض بعدها على الأقل يومين أو 10- 25 ملغم بالوريد أسبوعياً.

آلية العمل:

يثبــط أنزيـــم dihydrofolate reductase وبالتـــالي يمنـــع تحـــول Dihydrofolicacide إلى (FH_4) tetrahydroflic acid وهــذا يــؤدي إلى تراكـم (FH_2) والتقليل من Tetrahydrofolate Cofacter الضــروري لتكويــن البيوريــن، البيرميدين والثيميدلات الضرورية لتكوين الأحماض النووية والشكل التـالي يوضح تكوين الثيميدلات وفعل Methoterexate.

تكوين الثيميدلات Thymidylate Bio synthesis

Tetrahydrofolate poly glutamate

↓

N - 5 - 10 methlyne tetrahdrofolate poly glutamate

\+

Deoxyuridino Monophosphate

Thymidine synthetase →

Dihdrofolate poly glutamete

× ↓

تثبط هذه الخطوة بفعل

Methotrexate glutamate

↑ Dihydrofolate reductae

يثبط هذه الخطوة

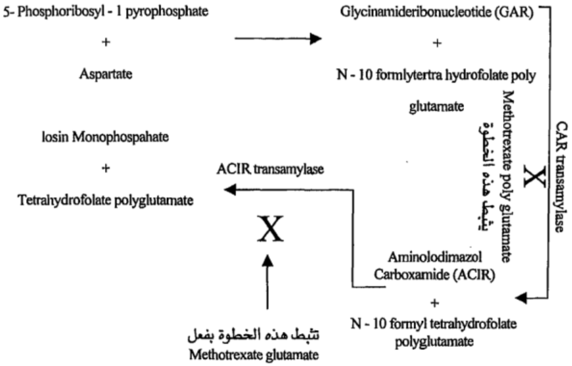
Methotrexate

Dihyrofolate polyglutamate

\+

Thymidine Monophosphate

تكوين البيوروين وفعل Methotrexate



السمية:

من أهم الآثار السمية لهذه المجموعة:

- تثبيط نخاع العظم (نقص صفائح الدم الذي يظهر خلال 5- 10 أيام من الاستعمال).
- سمية عالية على أغشية القناة الهضمية.
- التهاب رئوية Pneumonitis.
- التهابات جلدية.
- سمية على الكلى.
- سمية رجعية على الكبد ولكن قد يسبب تشمع الكبد في بعض الحالات التي يخضع بها المريض للمعالجة الطويلة الأمد.

- الجهاز العصبي المركزي تظهر أعراض مركزية عند استعماله عن طريق الزرق في النخاع الشوكي مثل نوبات، غيبوبة، موت.

2) نظائر البيرميدين Pyrimidine analogs

تشمل هذه المجموعة عدد من الأدوية مثل:

5- Flurouracil, Floxuridine, Ioduridine, Cytarabine.

5- Azacytidine, Gamcitabine.

تثبط هذه الأدوية تكوين نيوكليوتيد البيرميدين وبالتالي تتداخل مع الوظائف الخلوية مثل تكوين DNA كما تتداخل في وظيفته فنظائر دي أوكسي سيستيدين (deoxy cystidine) والثيمدين (Thymidine) تثبط الحامض النووي DNA بينما مشابهات اليوراسيل تثبط الحامض النووي RNA أو تتداخل في تكوين الثيميدين.

وتستعمل هذه الأدوية في معالجة عدد من الأمراض مثل الأورام، الصدفية، إلتهابات الفطريات، والتهابات الفيروسات من نوع DNA.

آلية العمل:

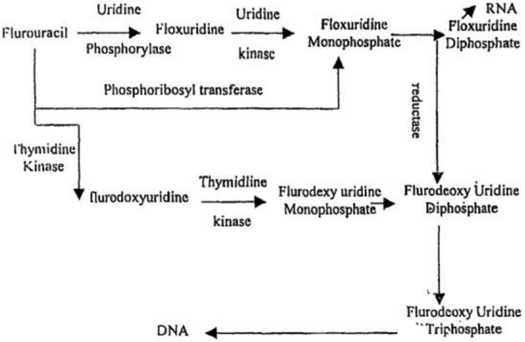
5 فلوريوراسيل، فلوكس يوريدين، أيوديوريدين.

5- Fluro uracil, Floxuridine & Iodouridine

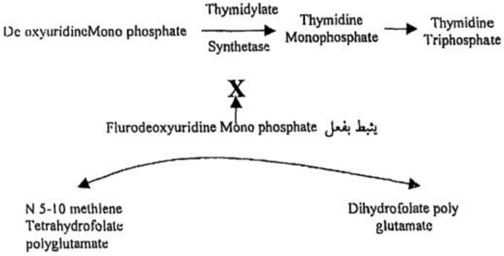
أيودكس يوريدين Iodoxuridine ينتج فعل (مشابه الثميدين) عن طريق الفسفرة ويتداخل في DNA بدلاً من الثيميدين.

أما 5- فلوريوراسيل و5- فلوكس يوريدين فهما مشابهان لليوراسيل يشلان أنزيم Thymidylate synthetase وبالتالي يتداخلان مع فعل واستقلاب Pyrimidine داخل الجسم.

شكل يوضح طريقة تنشيط 5-فلوريوراسيل وفلوكس يوريدين داخل الجسم



شكل يوضح مكان عمل 5 فلويوراسيل، 5 فلوكس يوريدين



❖ 5- فلوريوراسيل (Adrucil ®) 5- Flurouracil :

امتصاصه من القناة الهضمية غير كافي لذا لا يستعمل عن طريق الفم وإنما عن طريق الزرق، يستقلب في عدة أنسجة داخل الجسم خاصة الكبد، يطرح عن طريق البول.

يظهر 10-30٪ من المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي والقناة الهضمية استجابة لهذا الدواء، كما أثبت فاعلية في سرطان الكبد، المبيض، عنق الرحم، المثانة، البروستات، البنكرياس والبلعوم.

يستعمل بجرعة 12ملغم/ كغم يومياً لمدة 4 أيام ثم 6 ملغم/ كغم يومياً لمدة 4 أيام إضافية في حال عدم ظهور آثار سمية على الكبد أو الأغشية المخاطية أو الإسهال.

❖ فلوكس يوريدين (Floxuridin):

أيضاً امتصاصه غير كافي من القناة الهضمية، يستعمل عن طريق التسريب الوريدي أو الحقن في الشريان الكبدي خلال معالجة سرطان القولون.

يجب وقف العلاج مباشرة في حال ظهور أعراض سمية مبكرة مثل الإسهال أو التهاب المعدة إذ أن العرض السمي الأقوى سواء على القناة الهضمية أو تثبيط نخاع العظم لا يظهر إلى بعد 7- 14 يوم من المعالجة.

الاستعمال:

يستعمل هذا الدواء بالمشاركة مع:

- (Methotrexate, Cyclophosphamide) في معالجة سرطان الثدي.
- ومع Cisplatin في سرطان المبيض، الرأس والرقبة.
- ومع Leucovorin في سرطان الأمعاء والمستقيم.
- كما أن هذا الدواء فعال في معالجة سرطان الجلد، ومرض الصدفية.

السمية:

تتشابه أعراض سمية 5- فلوريوراسيل وفلوكس يوريدين والتي هي غثيان، فقدان الشهية، إسهال، التهاب المعدة، تقرحات الأغشية المخاطية للقناة

الهضمية، تثبيط نخاع العظم نقص الشعر والصلع، تغيرات في الأظافر، وزيادة تصبغ الجلد، التهابات جلدية، تغيرات عصبية، وسمية على القلب.

❖ سيتاربين (Cytosaru ®) **Cytarabine** (Cytosine Arabinoside)

من أهم مضادات الاستقلاب التي تستعمل في اللوكيميا النخاعية (Myelocylic Leukemia).

يتنشط ويتحول السيتاربين بواسطة أنزيم (de oxy cystidine kinase) إلى 5- Monophosphateneucleotide (نيوكليوتيد أحادي الفوسفات) ومن ثم يتحول بواسطة أنزيم neucleotide kinase ليكون نيوكليوتيد ثنائي وثلاثي الفوسفات (Arac Tp) يتراكم النيوكليوتيد الثلاثي الفوسفات ويثبط أنزيم DNA Polymerase وبالتالي يثبط تكوين الحامض النووي DNA ويمنع إطالة سلسلته.

طريقة الاستعمال:

الزرق الوريدي بجرعة 100- 200ملغم/م^2 كل 12 ساعة لمدة 5-7 أيام.

الاستعمال:

يستعمل في اللوكيميا غير اللمفاوية، وأيضاً بالمشاركة مع غيره من الأدوية في مرض هودكنغ في الأطفال والبالغين، وفي حالة الانتكاس في اللوكيميا اللمفاوية الحادة.

السمية:

- تثبيط نخاع العظم.
- اضطرابات هضمية، التهاب المعدة.
- التهاب ملتحمة العين والتهابات جلدية.
- اضطراب رجعي في الكبد.
- التهاب رئوي Pneumonitis.
- حمى.
- سمية عصبية وتشنجات عند الزرق في النخاع الشوكي.

الوحدة السابعة عشر

الهرمونات

Hormones

الوحدة السابعة عشر

الهرمونات Hormones

الغدد الصماء وهرموناتها:

الغدد الصماء (Endocrine glands): تتوزع الغدد الصماء في مناطق معينة بالجسم وتفرز مكوناتها (الهرمونات) في الدم مباشرة دون الحاجة لوجود قنوات، ويسير الهرمون مع الدم حتى يصل إلى منطقة التأثير (أعضاء أو أنسجة أخرى).

الهرمونات (Hormones): هي مواد كيميائية ذات فعالية كبيرة بمقادير ضئيلة تفرزها الغدد الصماء، وللهرمونات دور على مستوى عال يهيمن على كافة أجهزة الجسم.

وقد يكون للهرمون تأثير على غدد صماء أخرى فيؤدي إلى زيادة أو تثبيط افرازات هذه الغدد مثل الهرمونات المنظمة المفرزة من تحت المهاد أو يؤثر مباشرة على الأنسجة مثل هرمونات الغدد الدرقية.

التركيب الكيميائي للهرمونات:

تتركب هرمونات الغدد الصماء من أحد المواد التالية:

أ- **ببتيدات** Peptides:

مثل أنسولين، جلوكاجون، هرمونات الغدة النخامية.

تتكسر هذه الهرمونات بأنزيمات المعدة لا تعطى إلا حقناً.

ب- الستيرويدات Steroids:

مثل هرمونات قشرة الكظر والهرمونات الجنسية. ممكن إعطاؤها عن طريق الفم.

ج- الكاتيكولامين Catecholamine:

مثل أدرينالين ونور أدرينالين.

تعطى حقناً.

د- Iodothyronine:

مثل ثروكسين، يعطى عن طريق الفم.

هرمونات الغدة النخامية Pituitary Hormones

تحت المهاد Hypo thalamus*

هناك تحكم من قبل تحت المهاد في إفرازات الغدة النخامية حيث إن تحت المهاد يرسل مواداً كيميائية تسمى هرمونات أو ليس لها تركيب معين تسمى محفزات إلى الغدة النخامية (Tropic Hormones) تؤثر على الغدة النخامية وتؤدي إلى إفراز هرموناتها.

هرمونات تحت المهاد	هرمونات الغدة النخامية
- GHRF (Growth Hormone RF)	Growth Hormone هرمون النمو.
- PRF (Prolactin RF)	Prolactine
- GHIF (Growth Hormone IF)	يثبط افراز هرمون النمو
- MSHRF (Melanocyte HRF)	يحفز إفراز الميلانين
- MSHIF (Melanocyte HRF)	يثبط إفراز الميلانين
- TRF (Thyrotropin RF)	يحفز إفراز الهرمون الحاث للغدة الدرقية Thryotrophin
- GnRF (Gonodotrophichormone)	الهرمونات الحاثة للغدد الجنسية (Follicle stimulating Hormones) FSH Lutinising hormone LH
- CRF (Cortticotrophin hormone RF)	الهرمون الحاث لقشرة الغدة الكظرية

❖ تحت المهاد: يقع أسفل السرير البصري Thalamus يعمل كمنسق بين الجهازين العصبي والهرموني، كما أنه رئيس للجهاز العصبي الذاتي، وله دور في تنظيم درجة حرارة الجسم والأيض والنوم والجوع.

هرمونات الغدة النخامية:

الغدة النخامية تسمى Pituitary galnd أو Mastergland غدة صغيرة تقع في الدماغ وتتصل مع تحت المهاد عن طريق وجود كثيف للأوعية الدموية تسمى الدورة البابية (Portal vein) تضمن وصول المحفزات (Releasing Factor) من تحت المهاد إلى الغدة النخامية.

- تتكون الغدة النخامية من فصين هما الفص الأمامي والفصل الخلفي يفصل بينهما جزء صغير يدعى الفص الأوسط إن للفصين بنيتان مختلفتان وتفرزان هرمونات ذات تأثيرات متباينة.

- للغدة النخامية دور هام في تنظيم عمل الغدد الأخرى.

استخدامات هرمونات الغدة النخامية:

1- كمعالجة تعويضية في حال النقص.

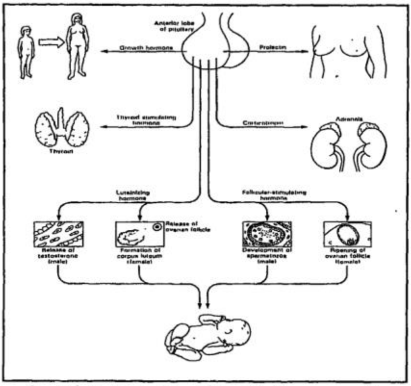
2- استخدامات علاجية لبعض الأمراض، بحيث تعطى الهرمونات في جرعات علاجية.

3- استخدامات تشخيصية، تشخيص وجود خلل في إفراز هرمونات الغدة النخامية.

الفص الأمامي للغدة النخامية: Anterior lobe of pituitary galnd

ويسمى أيضاً Adenohypophysis

إن طبيعة هرمونات الفص الأمامي بروتينية (Peptides) لذا تتخرب إذا ما أعطيت عن طريق الجهاز الهضمي بالخمائر الهاضمة ويقتصر إعطاؤها عن طريق الزرق.



مخطط يوضح هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية وأماكن تأثيرها

- تسمى الغدة النخامية (Master galnd) لأنها تسيطر على وظائف الغدد الأخرى وتنظم أعمالها، والفص الأمامي هو الذي يقوم بهذه المهمة وبدونه يتوقف النمو والوظائف الجنسية وتضعف بشكل واضح وظائف قشرة الكظر الدرقية.

باستثناء هرمون النمو فإن جميع هرمونات الفص الأمامي هي من الهرمونات الحاثة Tropic Hormones.

1) **هرمونات النمو Growth Hormone** (GH)

يسمى أيضاً STH (Somatotrophic Hormone):

مصدره: بروتيني يحفز من الغدد النخامية البشرية وحالياً بالهندسة الوراثية *.

* Recombinant DNA technology: هندسة جينية تحمل DNA والجينات على بكتيريا Ecoli نستطيع أن نحصل بواسطته على الهرمونات البشرية بكميات تجارية.

تأثيراته: 1- زيادة النمو الطولي في العظام والأحشاء والنمو البدني بشكل عام.

2- استقلاب المواد البروتينية حيث له تأثير بناء.

3- زيادة نسبة السكر بالدم.

4- تقليل الدهون في الجسم.

نقص إفراز الهرمون: يسبب القزمية. (Dwarfism)

زيادة إفراز الهرمون: عند الأطفال يسبب العملقة. (Gigantism)

عند البالغين تسبب عِظَم الأطراف وتضخم اليدين والقدمين. العَبَل (Acromegaly).

استخدامه: يستخدم في معالجة نقص إفراز الهرمون في حالة القزمية.

الجرعة: حقناً جرعتين أو ثلاث يومياً.

آثار جانبية: 1- زيادة السكر بالدم .(لا يعطى لمرضى السكري).

2- ضعف العضلات.

اسم تجاري: (Humatrope®).

2) الهرمون الحاث للغدة الدرقية TSH

Thyrotrophic hormone (**Thyrotrophin**)

مصدره: يفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية.

تأثيراته: هذا الهرمون ضروري لنمو الغدة الدرقية وقيامها بوظائفها فهو يزيد امتصاص اليود بواسطة الغدة الدرقية وينبه إنتاج الثايروكسين وإفرازه.

نقص إفرازه: يؤدي نقصه إلى قصور الغدة الدرقية Hypothyrodism .

فرط إفرازه: تضخم الغدة الدرقية وفرط نشاطها Hyperthyrodism.

استخدامه: تشخيصياً يفرق إن كان إفراز الثيروكسين بسبب قصور بالغدة النخامية أم بالغدة الدرقية.

3) الهرمون الحاث لقشرة الكظر ACTH

Adreno Cortico Trophic Hormones

تأثيراته: 1- ينبه هذا الهرمون نمو قشرة الكظر وقيامها بوظيفتها بما في ذلك إنتاج وإفراز الستيرويدات القشرية دون أن يؤثر على لب الكظر.

يزيد من إفراز Corticosteroid cortisol و Aldosteroid

2- ينجم تنبيه إفرازه عن انخفاض نسبة السيترويدات القشرية في الدم. بينما ارتفاع نسبة الستيرويدات القشرية يؤدي لوقف افرازه.

نقص إفراز الهرمون: يؤدي استخدام السيترويدات القشرية الخارجية (Corticosteroid) إلى وقف إفراز هذا الهرمون الأمر الذي يؤدي لضعف نشاط الغدة الكظرية وضمورها.

فرط إفراز الهرمون: يؤدي فرط إنتاج الهرمون الحاث لقشرة الكظرية إلى داء كشنع (Cushing) الذي قد يصاحبه فرط نمو قشرة الكظر وتضخمها .

استخدامه: يؤدي استخدامه إلى تنبيه نشاط قشرة الكظر وإنتاج الهيدروكورتزون، لذا يستعمل في تشخيص قدرة قشرة الكظر على الإفراز.

اشكال صيدلانية: يعطى زرقاً Im أو S.C.

أسماء تجارية: Cortrophin®

3) الهرمون الحاث للغدد الجنسية GNTH

Gonadotrophic hormones

تفرز هذه الهرمونات من الفص الأمامي للغدة النخامية .

تأثيراتها: ينبه هذه الهرمونات نمو الغدة الجنسية وقيامها بوظائفها الطبيعية وإفراز الهرمونات الجنسية في الذكر والأنثى.

1- الهرمون المنبه للجريب FSH (Follicle Stimulating Hormones)

تأثيراته: أ- عند الأنثى ينبه إلى نضوج الحويصلات (Graffian Follicle) وإنتاج الاستروجينات وإفرازها.

ب- عند الذكر ينبه نمو القنيات ناقلة المنى (Seminiferous tubules) في الخصيتين الأمر الذي يؤدي لإنتاج الحيوانات المنوية.

2- الهرمون اللوتيني LH (Lutenizing hormone)

تأثيراته: أ- يؤدي إلى اكتمال نضوج الحويصلات عند الأنثى وإلى إفراز الهرمونات الأنثوية Estrogenes وهو يؤدي إلى الإباضة Ovulation.

ب- عند الذكورة يسمى هذا الهرمون ICSH (Interstitial Cell Stimulating) ويؤدي هذا الهرمون إلى تكوين وإفراز الهرمونات الذكرية Testosterones المسؤول عن العوامل الذكرية عند الرجال.

3- Prolactin بـرولاكتين: Lactogenic hormones

ويسمى الهرمون المولد للبن.

تأثيره: يؤثر هذا الهرمون على أنسجة الثدي مباشرة ويؤثر على إفراز الحليب وعلى استمراريتها.

4- برموكريبتين Bromocriptine

هرمون مقلدات الدويامين.

تأثيره: ينهي إفراز هرمون البرولاكتين من الفص الأمامي للغدة النخامية. لا يؤثر على هرمون النمو إلا إذا كان هناك زيادة إفراز فيثبط افرازه.

استخداماته: 1- حالات فرط إفراز هرمون البرولاكتين .

2- يستخدم لتجفيف الحليب عند المرأة (موت الجنين، عدم الرغبة في الإرضاع).

3- في متلازمة الرعاش.

آثار جانبية: غثيان، قيء، إمساك، انخفاض الضغط، اضطراب سلوكي، ذهول، هلوسة.

نقص إفراز الهرمونات: يؤدي قصور إفراز الفص الأمامي للغدة النخامية قبل البلوغ إلى نقص نمو الخواص الجنسية الأساسية والثانوية. أما بعد البلوغ فيؤدي لصغر حجم الأعضاء الجنسية الخارجية.

فرط إفراز GnTH: فرط إفراز هذه الهرمونات يؤدي للبلوغ الجنسي المبكر.

تنظيم إفراز الهرموات والتغذية الراجعة:

Regulating Hormone Secretion and Negative Feed Back

ثلاث مجموعات من الهرمونات تؤثر على عمل الغدد الصماء.

1- **تحت المهاد** (Hypothalamus)

تعمل على تنظيم إفرازات الغدة النخامية عن طريق إفراز المنبهات أو المثبطات (Relasing and Inhibitiny Factor Piturity Hormones)

2- **هرمونات الغدة النخامية** (Piturity Hormones)

تكون وتفرز هرمونات أخرى تحت الغدة المتأثرة على إفراز هرمونات (الغدة الدرقية، قشرة الكظر، الغدة التناسلية) في غياب هرمونات الدة النخامية، تتوقف هذه الغدد عن إفراز هرموناتها وكذلك تبدأ بالضمور.

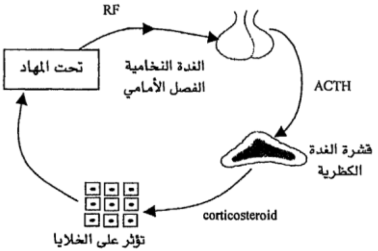
تسمى هذه الهرمونات الحاثة (Trophic Hormones)

3- **تركيز الهرمون بالدم.**

ملاحظة: قد يؤثر على إفراز الهرمونات أحياناً مواد غير هرمونية (كيميائية موجودة بالدم).

مثال: نقصان الجلوكوز بالدم يقلل من إفراز الأنسولين ويزيد من هرمون النمو وزيادة الجلوكوز بالدم تؤدي لزيادة إفراز الأنسولين.

مثال: يفرز تحت المهاد TRF Thyroid Releasing Factor الذي يؤثر على الفص الأمامي للغدة النخامية لإفراز الهرمون الحاث للغدة الدرقية TSH (Throid sitmulating Hormone). والذي بدوره يؤثر على الغدة الدرقية لإفراز الثروكسين وفي حال زادت نسبة الثيروكسين في الدم عن المعدل الطبيعي. تعتبر هذه الزيادة إشعاراً أو رسالة إلى تحت المهاد ليرسل رسائله على شكل مثبطات RIF. وهو ما يسمى بالتغذية الراجعة.



شكل يوضح الشكل التالي العوامل المؤثرة على إفراز هرمونات قشرة الغدة الكظرية.

وبالتالي المحافظة على نسبة الهرمونات ثابتة بالدم عن طريق التغذية الراجعة.

هرمونات الفص الأوسط

Hormones of Intermediate Lobe of Piturity galnd

الهرمون الحاث لإفراز الميلانين Melanocyte Sitmulating Hormone ليس له أهمية كبيرة بالإنسان، تكمن أهميته في الحيوانات التي تغير من لون جلدها باستمرار.

هرمونات الفص الخلفي للغدة النخامية

Posterior lobe of Piturity galnd

يسمى أيضاً Neuro hypophysis يفرز الفص الخلفي هرمونين أساسين الأوكسيتوسين والهرمون المانع لإدرار البول.

بينما يصنع هذين الهرمونين في تحت المهاد وينتقلان عبر الدورة البابية للفص الخلفي للغدة النخامية حيث يخزنان ويفرزان من هناك بأوامر بإفراز هذه الهرمونات بتأثير من الجهاز العصبي.

فرط نشاط الفص الخلفي: يؤدي إلى عدم الإطراح الكافي للماء من الكليتين.

استئصال العضو أو نقص إفرازه: يؤدي نقص إفرازاته إلى مرض السكري الكاذب (Diabetes Insipidus) وسمي بذلك لأن له نفس أعراض مرض السكري من كثرة التبول وكثرة شرب الماء.

فاسوبرسين Vasopressin

يسمى أيضاً: الهرمون المانع لإدرار البول (Anti diuretic Hormone (ADH

تأثيراته: 1- يؤدي لاحتباس الماء والأملاح بالجسم حيث إنه يعمل على إعادة امتصاص الماء والأملاح في الأنابيب الملتوية البعيدة في النفرون.

2- انقباض الأوعية الدموية مما يؤدي إلى ارتفاع الضغط.

3- حركة تموجية بالجهاز الهضمي.

استخدامه: يستخدم في تشخيص وعلاج مرض السكري الكاذب.

اسمه التجاري: Pitressin

يعطى بالزرق Im و S.C

ديسموبرسين Desmopressin

يخلق تصنيعياً

يشبه الفازوبرسين لكنه أطول مفعولاً.

استخدامه: لعلاج السكري الكاذب.

لعلاج التبول الليلي اللاإرادي عند الاطفال.

أشكال صيدلانية: 0.1 مغ على شكل حبوب عن طريق الفم ويوجد S.C و I.v أو بخاخ بالأنف.

اسم تجاري: Stimate

الأوكستوسين Oxytocin

ويسمى أيضاً الهرمون المعجل للولادة.

يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية ويصنع في تحت المهاد.

تأثيراته: 1- انقباض عضلة الرحم ويبلغ أقصى مفعوله في المراحل الأخيرة من الحمل وأثناء المخاض والرضاعة.

2- يحفز على قذف الحليب من الثدي.

3- يقبض الأوعية الدموية بالرحم ويستخدم لنزيف ما بعد الولادة.

استخدامه: 1- يستعمل لاستعجال المخاض واستمراريته.

2- نزيف ما بعد الولادة.

3- يشجع إفراز الحليب.

ملاحظة: تزداد حساسية الرحم لهذا الهرمون بوجود هرمون Estrogen وتقل بوجود هرمون Progesterone.

تأثيرات جانبية: قد يسبب الأوكستوسين تقلصات رحمية شديدة لذلك لا يجوز استخدامه للماخض التي يتقلص رحمها بانتظام أو عند وجود عائق ميكانيكي يمنع الولادة إذ قد يسبب تمزق الرحم واختناق الجنين.

اسم تجاري: Pitocine® ، Syntocinon®

هرمونات الغدة الدرقية

Thyroid Hormones

تقع الغدة الدرقية في مقدمة القصبة الهوائية وعلى جانبيها، تفرز هرمونين

T_3, Tri Iodothyronine

T_4 , Tetra Iodothyronine (Thyroxine)

مسؤولين عن تأثيرات الغدة الدرقية.

إضافة إلى Thyrocalcitonin المهم في استقلاب الكالسيوم.

- ينظم وظيفة الغدة الدرقية الهرمون الحاث للغدة الدرقية TSH الذي تفرزه الغدة النخامية.
- يتركب الثيروكسين و T_3 من حمض أميني Thyrosine يحتوي على اليود.

خطوات تصنيع الهرمونات

يتكون الثيروكسين من اليود الذي يتحد مع الثروسين ليكو (DIT) (Diodothyrosine) الذي يتحد بدوره مع جزيء آخر من اليود ليعطي T_3 ثم T_4، يتحد الناتج مع globulin ليكون Thyroglobulin وهو الشكل الذي يخزن به الثيروكسين لحين الحاجة إليه بالجسم.

نقص هرمون الغدة الدرقية: عند الأطفال يؤدي للقماءة Cretinism.

عند البالغين الوذمة المخاطية Myxedema*

فرط نشاط الغدة الدرقية: يؤدي لزيادة معدل الاستقلاب زيادة ضربات القلب، قلق، تململ، إضافة لتضخم الغدة الدرقية (ناتج عن زيادة إفراز TSH) وجحوظ العينين.

---

* الوذمة المخاطية أو Myxedema: ناتجة عن نقصان هرمون الغدة الدرقية عند البلوغ ينتج عنه تجمع المادة المخاطية تحت الجلد وظهورها بشكل جاف.

تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية:

1- لهرمونات الدرق دور مهم في نمو وتطور الخلايا خاصة العضلات والأعصاب نقص هرمونات الدرق تؤدي للتخلف العقلي وتأخر النمو الجسماني.

2- لهرمونات الدرق دور مهم في العمليات الاستقلابية. استخدام الأكسجين لتوليد الطاقة المهمة في النمو بجرعات كبيرة يزيد الاستقلاب الأساسي Basal Metabolic Rate (BMR)* ، وينتج عنه حرارة ونقص في الوزن.

3- تزيد من ضربات القلب والناتج القلبي.

4- تزيد من تهيج الجهاز العصبي، الأرق، العصبية. أما نقصه فيؤدي للخمول والتخلف العقلي.

5- اضطرابات جنسية، يؤثر على الدورة عند المرأة.

استخدامه: يستخدم في حالات نقص إفراز الهرمون لعلاج غياب أو قصور هرمونات الدرق.

حركية الدواء: يمكن أن يمتص الثيروكسين من القناة الهضمية ويعطى عن طريق الفم أو بالزرق الوريدي أو العضلي.

المحفزات:

- ثيروكسين **Thyroxine**
- ليفوثروكسين **Levothyroxine**

يحفز بالتخليق LT_4 ، على شكل أقراص أو مسحوق.

- ليوثايرونين Liothyronin LT_3
- Liotres

عبارة عن خليط من T_3 و T_4.

---

* Basal Metabolic Rate: معدل الأيض الأدنى عندما يكون الجسم في حالة استرخاء كامل جسدياً وذهنياً أي كمية الطاقة اللازمة دون القيام بأي جهد.

الأدوية المضادة للدرق

Anti thyroid Drugs

فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyrodism

هي حالة من زيادة إفرازات هرمونات الغدة الدرقية .

من أسبابها: أمراض المناعة الذاتية*، ورم بالغدة الدرقية، التهابات الغدة الدرقية أو النخامية.

أعراضها: زيادة الحرارة، رطوبة في الجلد، تعرق،زيادة ضربات القلب، رجفان، ضعف العضلات، قلق، فقدان الوزن، زيادة الشهية، زيادة حركة الأمعاء.

العلاج: 1- أشعة.

2- استئصال الغدة الدرقية.

3 - الأدوية المضادة للدرق.

الأدوية المضادة للدرق:

هي مواد تثبط فعالية الدرق إذ تنقص امتصاص اليود وإنتاج ثايروكسين (T_3) و (T_4) .

تسمى هذه الأدوية Goitrogens أي المدرقات * وهي الأدوية التي تنقص

---

* Auto Immune: أو مناعة ذاتية حيث ينحرف فيه جهاز المناعة عن وظيفته الطبيعية فتنتج أجسام مضادة تعاكس مكونات خلايا المريض ذاتها (مثل أجسام مضادة للغدة الدرقية ويسمى مرض Graves).

* Goiter: أو الدراق مرض من أسبابه نقص هرمون الغدة الدرقية أي نقص اليود في الجسم حاجة الجسم لليود (1-2 ميكروغرام/ كغم) من وزن الجسم ومن أهم أعراضه تضخم الغدة الدرقية وبروز العنق.

تركيز T_3 و T_4 إلى ما دون المستوى الطبيعي وبالتالي تزيد من TSH فتؤدي للدرق .

تتدخل هذه الأدوية إما في تكوين هرمونات الغدة الدرقية أو في طريقة تحرر الهرمون.

استخدامها: 1- تستخدم هذه الأدوية في فرط نشاط الغدة ادرقية Hyperthyrodism.

2- كما تستعمل في التحضير لعملية استئصال الغدة الدرقية (لا يمكن إجراءٍ عملية لمريض يعاني من فرط نشاط الدرق حيث يكون مصاباً بزيادة الضغط وضربات القلب).

الأدوية:

أولاً: مركبات الثيوأميد Thio amide

هي مجموعة أدوية لها دور في منع تكوين هرمونات الغدة الدرقية.

لهذه المجموعة آلية عمل متشابهة، تاثيرات متشابهة تختلف الأدوية فيما بينها بالجرعات والآثار الجانبية.

آلية عملها: هذه الأدوية تؤثر على تصنيع هرمونات الغدة الدرقية عن طريق منع ازدواج اليود مع المركبات العضوية (تثبيط من تكوين MIT) كما أنها تمنع ازدواج Iodothyrosine مع اليود. أي تمنع تحويل MIT ← DIT.

إذن التصنيع وليس الإفراز هو آلية تأثير هذه الأدوية فتحتاج مدة كافية لتبدأ ظهور آثارها حتى يستنفذ المخزون.

الحركة الدوائية: تمتص هذه الأدوية بشكل جيد في الجهاز الهضمي يستمر تاثيرها 8 ساعات فتعطى كل 6 ساعات بالفم، تطرح بالحليب وتخترق المشمية.

استخدامها: 1- فرط الإفراز.

2- للسيطرة على المرض خلال التحضير للجراحة.

آثارها الجانبية: بسبب أعراضاً جانبية في 3-12٪ من المرضى وتشمل :

1- الطفح الجلدي ، الحمى، الشرى.

2- آلام في المفاصل، ورم في القدمين، ألم في العضلات.

3- تشوش الحس، وسقوط الشعر.

4- التهاب الكبد، يرقان.

5- أعراض شديدة تشمل اضطراب بنية الدم، كالنزف وقلة الصفائح الدموية، قلة كريات الدم البيضاء.

مضادات الاستطباب:

الحمل والإرضاع.

الأدوية:

1- **Propyl thiouracil** بوبيل ثيويوراسيل.

2- **Methimazole** ميثمازول.

3- **Carbimazole** كاربيمازول.

يتحول داخل الجسم إلى Methimazole

اسم تجاري: Neo - Mercazole®

ثانياً: مركبات اليود ومحلول لوغل (Lugol's iodine)

من الأدوية المضادة للدرق. يستعمل في تحضير مريض الانسمام الدرقي لعملية استئصال الدرق. حيث إن التركيز العالي من اليود يقلل نقل وتكوين اليود ويؤثر على استقلابه.

ثالثاً: اليود المشع [Radio active Iodide]

يعطى أشعة تخرب أنسجة الغدة الدرقية.

ملاحظة: في حالات زيادة نشاط الدرق أفضل طريقة للعلاج استئصال جزء منها جراحيا، لكن لا يمكن إجراء العملية لمريض يعاني من نشاط الغدة الدرقية إذ يكون مصابا بزيادة الضغط ونبضات القلب، لذلك يحفز المريض للعملية بإعطائه مضادات الدرق حتى يعود لحالة تسمح بإجراء العملية الجراحية.

هرمونات جارات الغدة الدرقية

Para thyroid Hormones

جارات الدرق عبارة عن أربع غدد، على شكل حبة الفاصولياء يقع كل زوج على جهة من الغدة الدرقية. (على السطح الخلفي للدرقية)

تفرز جارات الدرق هرمون الباراثرومون. (Parathormone)

هرمون جارات الدرقية (PTH) Parathyroid Hormone.

ويسمى أيضاً الباراثرمون

يعتبر هرمون PTH هو العامل الرئيسي الذي ينظم استقرار الكالسيوم في الجسم (Homeostasis).

تركيبه: PTH هو Polypeptid يتكون من 84 حمض أميني .

تأثيراته: ينظم تركيز الكالسيوم والفسفور في الجسم ولهاتين المادتين دور في تكوين ونمو العظام.

يحافظ على نسبة الكالسيوم في الدم ثابتة. نقص Ca^{++} في الدم عن المعدل الطبيعي (Hypocalcemia) يحفز إفراز PTH فيعمل PTH على إعادة امتصاص Ca^{++} من الأنابيب الكلوية للدم ويساعد على تحرر Ca^{++} من العظام على شكل أملاح للدم كما أنه يزيد من امتصاص Ca^{++} من الأمعاء ويتطلب لهذا الغرض وجود Vitamin D.

ويقلل من طرح Ca^{++} في الحليب.

أي أنه يحافظ على نسبة Ca^{++} بالجسم ثابتة فيزيدها .

تنظيم إفراز هرمون الباراثرومون:

معدل نسبة الكالسيوم في الإنسان العادي 9-11 ملغ/ 100 مل ويظهر التكزز عندما ينخض مستوى الكالسيوم عن 7ملغ/ 100 مل) يعتقد أن معدل

إفراز Parathormone من جارات الدرقية يضبط بواسطة مستوى الكالسيوم في الدم فإذا زاد هذا المستوى فإن ذلك يثبط إفراز الهرمون من الغدة ويفرز هرمون الكالسيتونين Calcitonin من الغدة الدرقية حيث يقلل من الكالسيوم بالدم.

إفرازه: يفرز من خلايا متخصصة في الغدد جارات الدرقية تدعى جهاز جولجي Golgi apparatus.

نقص إفرازه: الغدد جارات الدرقية مهمة للحياة نقص إفرازها أو استئصالها (ممكن أن تستؤصل بالخطأ مع الغدة الدرقية) تؤدي لأعراض التكزز.

التكزز Tetany:

وهو حالة من تدني نسبة الكالسيوم بالدم (Hypo calcemia) يصل لحالة تهيج الأعصاب وانقباض العضلات. وتكون الأعراض بسيطة من تشنجات وانقباضات عشوائية بالعضلات وتصل إلى اختلاج، شلل، عسر تنظيم، رعشة في الوجه، ويمكن أن يموت المريض من الاختناق ويسبقه نزيف معدي معوي وقيء الدم.

زيادة إفراز هرمون الباراثرمون: يؤدي لزيادة تركيز الكالسيوم ولين العظام.

استخدامه: يستخدم لتشخيص قصور جارات الدرق. إما للعلاج نقص PTH فيفضل استخدام أملاح الكالسيوم وفيتامين د.

(للتشخيص يستخدم **Teriparatide** المشتق الصناعي من PTH).

هرمون الكالسيتونين Calcitonin

هو من هرمونات الغدة الدرقية.

تأثيراته: يعمل على تقليل نسبة الكالسيوم بالدم. يضاد عمل PTH، وهو من الهرمونات المنظمة للكالسيوم في العظام والجسم.

يعمل على تقليل نسبة Ca^{++} بالدم عن طريق ترسيب الزائد في العظام.

وطرد الكالسيوم من الجسم.

لا يحتاج لفيتامين د، ولا يؤثر على امتصاص الكالسيوم من الجسم.

تركيبه: هو Poly peptide، 32 حمض أميني.

استخدامه: لعلاج مرض باجت*. (يقلل من نشاط الخلايا الناقضة للعظم) (Osteoclasts)

لعلاج هشاشة العظام*. (Osteoporosis)

أو زيادة الكالسيوم بالدم Hypecalcemia

---

* Paget's disease: أو مرض باجت، غير معروف السبب في العظام يتميز بحدوث تشققات في عظام الجمجمة، الحوض والعمود الفقري.

* Osteoporosis: هشاشة العظام، فيه تقل الكثافة النوعية للعظم بسبب نقص ترسب الكالسيوم تصبح العظام منخورة هشة، سهلة التكسر، فتفقد قوتها وصلابتها. يكثر نسبته عند النساء بعد سن اليأس.

هرمونات الغدة الكظرية

Hormones of Adrenal Galnd

تتكون الغدة الكظرية من جزيئين مختلفين:

1- اللب (النخاع): ويفرز الأدرينالين والنورأدرينالين.

2- القشرة وتفرز عدداً من الهرمونات تنتمي للستيرويدات:

1. هرمونات القشرة السكرية.
2. هرمونات القشرة المعدنية.
3. هرمونات القشرة الجنسية.

نقص إفراز هرمونات قشرة الكظر: يسبب مرض أديسون* Addison Disease.

زيادة إفراز قشرة الكظر: يسبب تأنيث الذكر وتحول الذكر لأنثى.

أولاً: هرمونات قشرة الغدة الكظرية. Adrenal Cortex Hormones

1- هرمونات القشرة السكرية Gluco corticoids Hormones

تدعى أيضاً الستيرويدات القشرية Cortico Steroids.

تعطى هرمونات القشرة السكرية بالفم أو الحقن وتختلف طول مفعولها عن بعض.

تفرز: من الطبقة الحزمية من قشرة الكظر Zona Fasciculata.

ينظم إفرازها: الهرمون الحاث لقشرة الكظر (ACTH) من الغدة النخامية.

الهرمونات: الكورتزون، الهيدروكورتزون، هما أهم الهرمونات الطبيعية .

---

* مرض أديسون: سببه نقص هرمونات قشرة الكظر، أعراضه، تثبيط عام، فقر دم، اصفرار الجلد، انخفاض ضغط الدم.

التأثيرات الفسيولوجية لهذه الهرمونات:

1- تأثير على استقلاب الكربوهيدات، حيث تحول البروتين لسكر وزيادة السكر بالدم، وزيادة إفراز الانسولين.

2- تثبط صنع البروتين وتزيد من هدمه خاصة بالعضلات فلها تأثير مقوض، وتزيد من الأحماض الأمينية بالدم.

3- تؤثر على استقلاب الدهون فتعيد توزيعها بالجسم فتترسب في أماكن معينة مثل العنق والرقبة والوجه (عنق الثور و Moon face الوجه القمري).

4- تزيد من احتباس الملح والماء بواسطة الكليتين، تؤدي للوذمة وارتفاع الضغط.

5- لها تأثر مضاد للالتهابات يضبط من Mast cell ويمنع تحرير الهيستامين (Anti inflammatory).

6- تثبط المناعة تقلل تكوين الأجسام المضادة Anti bodies من الخلايا اللمفاوية.

7- الجهاز الهضمي: تزيد من حموضة المعدة.

8- تقلل من امتصاص الكالسيوم وتزيد من طرحه.

الاستعمالات السريرية:

1- تستخدم كمعالجة تمريضية في حالات اضطراب الغدد الصماء، وقصور قشرة الكظر كمرض أديسون.

2- أمراض الالتهابات، تفيد كعامل مساعد ومدة قصيرة لتساعد المريض على اجتياز نوبة حادة. مثل الروماتيد (Rheumatoid Athritis). (التهاب المفاصل الرثواني).

4- الأمراض الجلدية: الصدفية، أكزيما، الشرية، الالتهابات .

4- حالات التحسس (Allergies): تفيد في الحالات الشديدة التي لا تستجيب للعلاجات العادية مثل الربو، حالات التحسس الجلدية والعينية والرمد.

5- التهاب القولون التقرحي (Ulcerative Colitis).

6- أمراض الأورام: مثل اللوكيميا، والأورام الليمفاوية.

7- لتقليل المناعة، أثناء نقل الأعضاء.

الآثار الجانبية:

1- احتباس الماء والأملاح. ارتفاع الضغط، قصور القلب.

2- ضعف العضلات، هشاشة العظام.

3- القرحة المعدية.

4- على الجلد، تأخر التئام الجروح (لا تستعمل في حالة وجود انتان). ترقق وهشاشة الجلد، ظهور كدمات.

5- صداع، دوار.

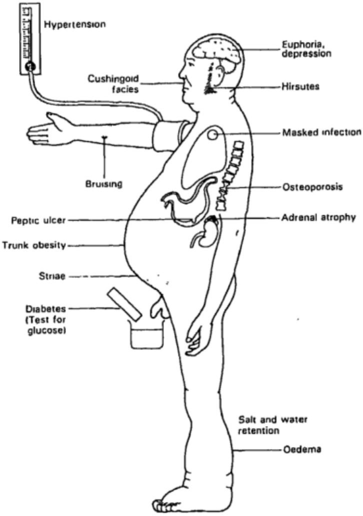
6- اضطراب الغدد الصماء: عدم انتظام الحيض، قصور النمو عند الأطفال، ارتفاع السكر بالدم.

حالة تشبه داء (Cushing)* تبدو بوجه بدري، تصلب الشعر، حب الشباب، هشاشة العظام.

7- ضمور قشرة الكظر ونقص إفراز هرموناتها إعطاء الكروتزونات من خارج الجسم يثبط من ACTH فيقلل من كفاءة قشرة الكظر ويؤدي لضمورها).

---

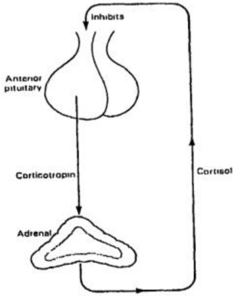
* Cushing Syndrome: مرض ناتج عن زيادة إفرازات هرمونات القشرة السكرية وأعراضه: وجه بدري، عنق الثور، ارتفاع الضغط.



الشكل يوضح التأثيرات الجانبية للكروتزون على الجسم

قطع المعالجة Withdrawal:

يسبب ضمور قشرة الكظر فإن قطع المعالجة فجأة قد تسبب قصوراً كظرياً حاداً وأعراضاً انسحابية، لذلك يجب أن يكون قطع المعالجة تدريجياً لتستعيد قشرة الغدة الكظرية نشاطها .



Control of cortisol release.

الشكل يوضح آلية تثبيط إفراز الكورتزون بالتغذية الراجعة

مضادات الاستطباب:

الانتانات (تلجم أعراض الانتان) وتضعف مقاومة الجسم له، الحمل.

الأدوية:

هرمونات طبيعية

- كورتزون **Cortisone**

طبيعي من قشرة الغدة الكظرية.

- هايدروكورتيزون **Hydrocortisone**

طبيعي، سريع المفعول

اسم تجاري: Solu- Cortef®

هرمونات تصنيعية

- بردنزلون **Prednisolone** و **Prednisone**

هرمون قشرة سكري تخليقي أقوى من الكورتزون بخمس مرات وأقل حبساً للماء والأملاح.

اسم تجاري: Prednisone®

- دكساميثازون **Dexamethasone**

هرمون قشرة سكري تخليقي،أقوى من الكورتزون بـ 35 مرة ولا يسبب حبس الماء والأملاح، طويل المفعول، له تأثير مضاد للالتهابات.

اسم تجاري: Decadron®

- بتا ميثازون **Betamethasone**

مثل Dexamethasone

اسم تجاري: Celestone®

- ترايمسينولون **Triamcinolone**

- فلوسنلون **Fluocinolone**

تخليقي، يوجد على شكل مرهم لعلاج الالتهابات الجلدية.

اسم تجاري: Synalar®

- فلوميثازون **Flumethasone**

اسم تجاري: Locacorten®

- **بكلوميثازون Beclomethasone**

يستعمل على شكل هلالات هوائية (Aerosole) لعلاج الربو القصبي.

اسم تجاري: Becotide®

2- هرمونات القشرة المعدنية Mineralo Corticoids

تفرز من قشرة الكظر من الطبقة الكبيبية Zona Glomerulosa

- تؤثر هذه الهرمونات على استقلاب الالكترولايت. (المعادن والأملاح والماء في الجسم).
- ينظم إفراز هرمونات القشرة المعدنية بشكل قليل ACTH وتعتمد افرازها بشكل أكبر على Angiotensin II أي على (Renin- Angiotensin- aldosterone system).
- تفرز قشرة الكظر هرمونين معدنيين:

1- Aldosterone.

2- Deoxy Cortisone (DOC) بكميات قليلة.

الدوستيرون Aldosterone

هرمون قشرة معدني طبيعي وهو أقوى من (DOC) بخمسين مرة.

تأثيراته: يسبب احتباس الماء والأملاح بالجسم وطرح البوتاسيوم حيث يعمل على الأنابيب المتعرجة البعيدة فيستبدل الصوديوم بالبوتاسيوم كما أنه يقلل من إطراح الصوديوم من الغدد العرقية والغدد اللعابية والقناة الهضمية.

استخدامه: كمعالجة تعويضية في حالات قصور الكظر ومرض اديسون Addison.

3- هرمونات القشرة الجنسية Sex Corticoid hormones

تفرز هذه الهرمونات من الطبقة المتشابكة Zena Reticulata من قشرة الغدة الكظرية.

- تفرز هذه الهرمونات بكميات قليلة من قشرة الكظر وكميات أكبر من الغدد التناسلية عند الرجل والمرأة. (الخصية والمبيض)

وتشمل الاستروجينات والأندروجينات. بعد سن اليأس يقتصر إفراز الهرمونات الجنسية عند المرأة من قشرة الكظر.

ثانياً: هرمونات لب الغدة الكظرية Adrenal Medulla Hormones

تفرز لب الغدة الكظرية أمينات الكاتيكول Catecholamine:

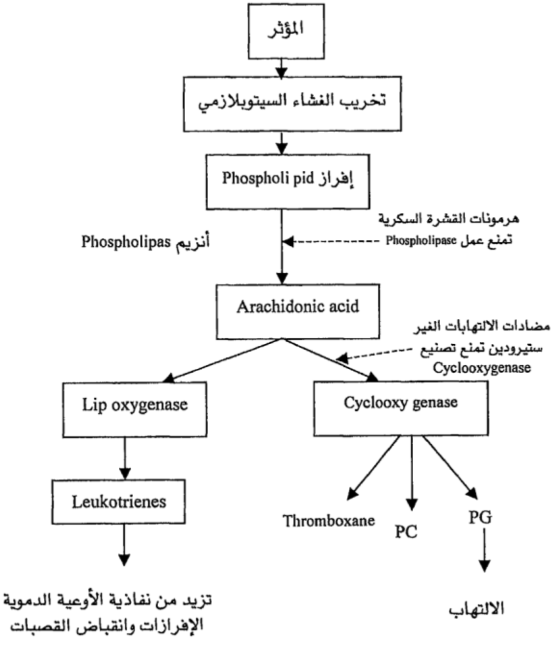
أ - الأدرينالين

ب- النور أدرينالين.

ج- الدوبامين.

حث إفراز الهرمونات: تأتي الأوامر لحث إفراز هرمونات لب الكظر من الجهاز العصبي الذاتي الودي.

يوضح الشكل التالي آلية عمل هرمونات القشرة السكرية مقارنة مع مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية



هرمونات البنكرياس

Pancreatic Hormones

يعتبر البنكرياس غدة صماء وغير صماء يفرز البنكرياس الأنزيمات الهاضمة في الأمعاء عبر قنوات.

- كما يفرز إلى الدم مباشرة هرمون الأنسولين عبر جزر لانجرهانس (Islet of Langerhans).
- **خلايا ألفا** (α) من جزر لانجرهانس تفرز هرمون الجلوكاجون الذي يسبب زيادة السكر بالدم.
- **خلايا بيتا** (β) من جزر لانجرهانس تفرز هرمون الأنسولين الذي يخفض سكر الدم.

نقص إفراز الأنسولين يؤدي لمرض السكر

- **خلايا دلتا** (Δ) تفرز هرمون Somatostatin, Gastrin

مرض السكري Diabetes Mellitus

هو مرض ناتج عن خلل في تكون وإفراز الأنسولين في الدم (إما نقص كلي أو جزئي) يتميز بارتفاع نسبة السكر بالدم (Hyperglycemia).

- معدل السكر الطبيعي 80-120 ملغ/ 100 مل.
- إذا زاد عن ذلك فإن الأنابيب الكلوية لا تستطيع إعادة امتصاص الجلوكوز في قنواتها فيمر إلى البول مسبباً أعراض السكري.

الأعراض: كثرة التبول، كثرة العطش، كثرة الجوع.

تداعيات المرض: تصلب وانسداد الأوعية الدموية الدقيقة، كلى، قلب، وشبكية العين.

أنواع السكري: هناك نوعان للسكري، غير معروف السبب:

أ- **النوع الأول** (Type I): السكر المعتمد على الأنسولين (IDDM) (Insulin Dependent Diabetes Mellitus). ويمثل 10-20٪ من الأشخاص المصابين بالسكري، غالباً تظهر أعراضه في سن مبكرة من عمر المريض، لذلك يسمى بالصبياني (Juvenile onset DM) يعتمد على الوراثة. ويتميز بنقص كلي لإنتاج الأنسولين.

العلاج: إعطاء الأنسولين تعويضياً.

ب- **النوع الثاني** (Type II): السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) (Non Insulin dependent DM) يظهر عند الأشخاص السمان، وفي عمر متقدمة عند 80-90٪ من مرضى السكري (Maturity onset DM) اقل خطورة يتميز ببنكرياس يعمل ولكن أقل من المعدل.

يعالج: بالرياضة والتحكم بالأكل إذا لم يسيطر عليه نلجأ للأدوية الخافضة لسكر الدم، إذا لم يسيطر عليه يعطى الانسولين.

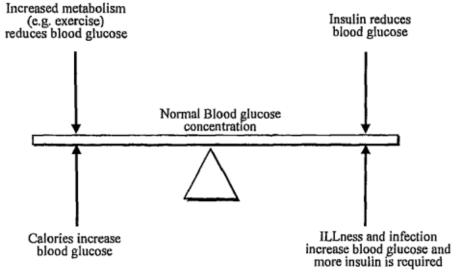
الأنسولين Insulin:

هو هرمون يفرز من خلايا بيتا (β) من جزر لانجرهانس بالبنكرياس .

تركيبه: يتركب من متعدد الببتايد Poly peptide يتكون من سلسلتين من الأحماض الامينية بينهما جرئين من Disulfide (لذلك يتكسر بأنزيمات المعدة).

تخزينه: يخزن في خلايا بيتا بواسطة عنصر الخارصين Zn حيث أنه يرسب الأنسولين.

منبهات إفراز الأنسولين: يحفز إفرازه وجود الجلوكوز بالدم، إثارة الجهاز العصبي نظير الودي، عوامل أخرى مثل: هرمونات الجهاز الهضمي، والجلوكاجون.



الشكل يوضح العوامل المؤثرة على نسبة الجلوكوز بالدم

تأثيراته: يقلل من مستوى السكر بالدم.

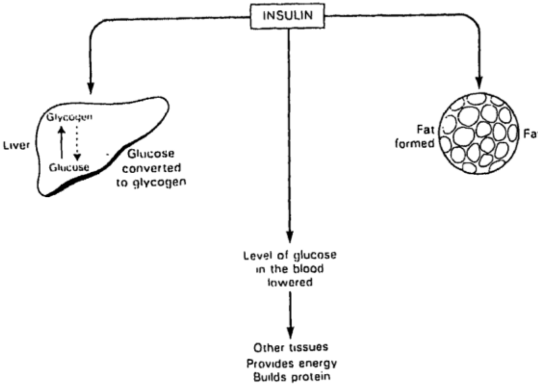
1- يحول السكر إلى جلايكوجين.

2- يزيد من استهلاك الجلوكوز بالأنسجة الطرفية.

3- يقلل من تحلل الجلاكوجين.

4- يمنع تكون السكر من الدهون والبروتينات.

5- يساعد على تحول الجلوكوز إلى دهون وتخزين Triglycerides في الأنسجة الدهنية.



The metabolic effects of insulin.

الشكل يوضح تأثيرات الأنسولين على الاستقلاب

نقص إفرازه: نقص إفراز الأنسولين يؤدي إلى خلل في استقلاب الكربوهيدرات وزيادة في استقلاب الدهون والبروتينات فتتراكم أحماض أمينية قصيرة السلسلة (Ketoses) مما يؤدي إلى أحمضاض الدم (Acidosis). إضافة لزيادة نسبة الجلوكوز بالدم.

استخدامه: لعلاج مرض السكري.

طريقة إعطاؤه: لا يعطى الأنسولين عن طريق الفم إنما فقط بالحقن.

مصير الأنسولين: يتحطم الأنسولين بسرعة بالكبد مما يقلل من طول مفعوله.

أشكال صيدلانية: الأنسولين الموجود بالأسواق إما أن يكون مستخلصاً من بنكرياس الأبقار والخنازير، أو حديثاً ظهر الأنسولين الإنساني (Human Insulin). حقنة الأنسولين الموجودة في الأسواق تحتوي 100 وحدة دولية / 1 مل مقسمة إلى 10 أقسام وكل قسم إلى 10 أجزاء أي أن كل جزء يرمز لوحدة واحدة.

الأنسولين الذائب العادي (Regular Insuline) سريع المفعول وقصير يمكن إضافة بعض المواد لتكون معقدات مع الأنسولين تقلل الذوبان وتطيل مفعوله مثل:

أ- الخارصين Zn.

ب- البروتامين Protamine.

ج- التحكم بالشكل البلوري (Amorphus , crystal).

هناك مستحضرات مختلفة من الأنسولين قيد الاستعمال لا تختلف عن بعضها إلا في درجة الذوبان، سرعة المفعول، طول المفعول.

1- مستحضرات قصيرة المفعول وسريعة Short acting:

وهي عبارة عن محلول صاف ذائب من الأنسولين Regular Insulin

أقصى مفعول له 2-4 ساعات ويستمر إلى 8 ساعات هو النوع الوحيد الذي ممكن إعطاؤه حقناً بالوريد لأنه ذائب .

يستخدم لعلاج غيبوبة السكري Hyperglycemic coma لسرعته، غير مفيد للعلاج الاستمراري.

أمثلة:

Human Actrapid, Humulins, Natural Insulin, Soluble Insulin.

2- مستحضرات الأنسولين متوسطة السرعة متوسطة الأصل

Intermdiate - acting Insuline

يبدأ تأثيرها بعد ساعة ويستمر 8-12 ساعة.

أمثلة: **Monotard** Ms:

Semilent (Zn + أنسولين عديم الشكل) - **Globulin Zinc** Insulent - Human **Monotard**- ISO phane - **Insuline Suspension . NPH.**

3- مستحضرات أنسولين ذات تأثير بطيء وطويل الأجل

Long acting Insulin

ويظهر التأثير بعد 4-8 ساعات أقصى مفعول 16-18 ساعة يدوم حتى 36 ساعة مشكلتها لا يمكن ضبط السكر الناتج بعد وجبة الإفطار بهذا المستحضر.

أمثلة:

(أنسولين مبلمر ، Crystalline)

- **Ultra lente**
- **Protamine - Zinc Insulin**
- **Insulin Zinc Suspension**

Ultralent

4- مستحضرات أنسولين ذات تأثير سريع ومتوسط الأجل يجمع ميزة سرعة المفعول وطول مدته.

يبدأ مفعوله خلال 30 دقيقة، أقصاه 12 ساعة، مدته 22 ساعة.

Biphasic Insulin

Rapitard MC

الآثار الجانبية:

من الآثار الجانبية لعلاج الأنسولين:

1- Hypoglycemia: انخفاض السكر عن المعدل الطبيعي خاصة إذا لم يتناول المريض طعامه بعد الجرعة.

2- التحسس: خصوصاً في حالات الأنسولين البقري والحيواني.

3- آلام مكان الحقن.

خافضات السكر الفموية Oral hypoglycemic

بسبب فشل إيجاد طريقة لإعطاء الأنسولين عن طريق الفم كانت المحاولات لإيجاد أدوية أخرى تعمل على تخفيض سكر الدم تعطى عن طريق الفم.

جميع هذه الأدوية تفيد في علاج النوع الثاني غير المعتمد على الأنسولين

1- مشتقات السلفونيل يوريا Sulfonyl urea

آلية عملها:

1- تزيد قدرة البنكرياس على إنتاج الأنسولين من خلايا بيتا وتعتمد في عملها على جزء من البنكرياس قادر على العمل (لا يقل عن 10٪) ولذلك تفيد في علاج النوع الثاني من السكري، بينما في النوع الأول الصبياني فإنها لا تفيد.

2- تزيد من فعالية الأنسولين وتقلل من تخريبه بالكبد.

3- تقلل من انحلال الجلايكوجين.

الحركة الدوائية: تمتص عن طريق الفم، مدة مفعولها من 6-24 ساعة تستقلب بالكبد وتطرح بالبول.

آثارها الجانبية:

1- Hypoglycemia: أي انخفاض نسبة السكر عن المعدل الطبيعي سببه زيادة الجرعة أو قلة الأكل.

2- أعراض التحسس،اضطرابات هضمية.

3- اليرقان.

4- اضطراب بنية الدم.

التشاركات الدوائية: بعض الأدوية تزيد من قدرة السلفونيل يوريا على تخفيض سكر الدم مثل Phenyl butazone و Salicy lates

مضادات الاستطباب:

مرضى الكبد والكلى.

الأدوية:

كلروبروباميد Chloropropamide

- طويل المفعول يصل مفعوله لـ 60 ساعة .

- له تأثير يساعد على احتباس الماء والأملاح حيث إنه يحفز إفراز هرمون الفازوبروسين .

- **أعراضه الجانبية:** ترتبط بالجرعة وتنتهي بوقف العلاج.

تولبيوتيد Tolbutamide

أقل آثار جانبية من Chloropropamide

غليبزياد Glipizide

من الأدوية الحديثة في مجموعة السلفونيك يوريا تؤخذ قبل الأكل، قصيرة المفعول.

اسم تجاري: Diamicron®

غليبورايد Gliburide

غليبنكلاميد Glibenclamide

اسم تجاري: Daonil® , Englucon®

2- مشتقات البايغوانيد Biguanide

آلية عملها: تخفض سكر الدم عن طريق :

1- تساعد على زيادة استهلاك الجلوكوز بالأنسجة الطرفية.

2- تمنع تحول الدهون والبروتينات إلى جلوكوز.

3- تقلل من الجلايكوجين وتمنع تصنيع الجلوكوز.

4- تقلل من امتصاص الجلوكوز من الجهاز الهضمي.

ملاحظة: هذه الأدوية لا تحرر الأنسولين من خلايا بيتا، ولا تخفض نسبة الدم عند الأشخاص غير المصابين بالسكري.

آثار جانبية:

1- تأثيراتها على الجهاز الهضمي، غثيان، قيء، إسهال، فقدان شهية، تخمة.

2- يؤثر على امتصاص فيتامين B_{12}.

مضادات الاستطباب:

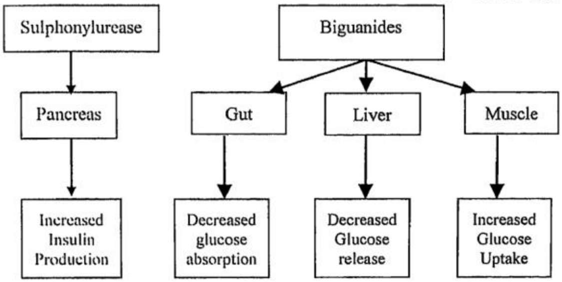
مرضى الكبد، الكلى، مدمني الكحول.

الأدوية:

متفورمين Metformin

الاسم التجاري: Gluco phage®

المخطط التالي يوضح الاختلاف في آلية العمل بين مجموعة السلفونيك يوريا والبايجدانيد



3- مجموعة الثيازوليدين دايون Thiazolidine diones

من الأدوية الحديثة الخافضة لسكر الدم. (أنتجت للسوق 1999).

آلية عملها: غير معروفة يعتقد بأنها تزيد من حساسية الخلايا للانسولين أي تزيد من كفاءة الإنسولين واستهلاك الجلوكوز.

تأثيراتها: تخفيض سكر الدم.

إعادة توزيع الدم في الجسم وتراكمه بالأطراف.

آثارها الجانبية:

- يحذر من تأثيرها على الكبد ، يجب أن يفحص الكبد دورياً.
- تؤدي للأنيميا.

مضادات الاستطباب: لا تعطى لمرضى الكبد.

الأدوية :

1- **Rosiglitazone** 2- **Pioglitazone**.

اسم تجاري: Avandia® اسم تجاري: Actos®

4- مثبطات الفا جلوكوسيديز α- Glucosidase inhibitor

آلية عملها: منع امتصاص السكريات من الجهاز الهضمي .

الأدوية:

Acarbose

اسم تجاري: Precose®

الجلوكاجون Glucagone

يفرز من خلايا الفا (α) من جزر لانجرهانس بالبنكرياس تركيبه: Polypeptide.

تأثيره: يعمل على رفع نسبة السكر بالدم Hyperglycemia.

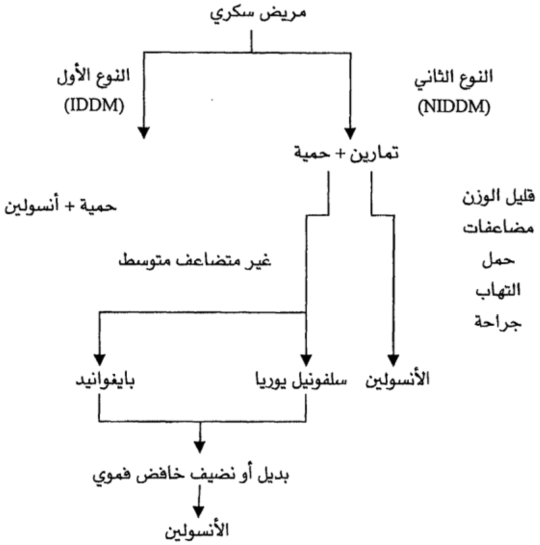
آلية عمله: يؤثر على الغلايكوجين بالكبد فيحوله إلى جلوكوز.

استخدامه:

يفيد في معالجة انخفاض سكر الدم عند مرضى السكري المصابين بغيبوبة السكر Hypoglycemia (عادة يعطى السكر بالفم أو الحقن ثم الجلوكاجون ليعطي تأثيراً طويل المدى حتى لا تتكرر الغيبوبة) .

طريقة إعطائه: بالحقن.

أساليب معالجة مريض سكري



الهرمونات الجنسية

Sex Hormones

الغدد الجنسية تسمى (Gonads)

هي المبيضان عند الأنثى والخصيتان عند الذكر وهي تنتج الهرمونات الجنسية التي تختص بالتناسل بالإضافة إلى تحديد البنية الجسدية والفيزيويولجية للإنسان تشبه هذه الهرمونات هرمونات قشرة الكظر بأنها ستيرويدات.

- تسيطر هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية الحاثة للغدة الجنسية (Gonado tropic hormones) على إفراز الهرمونات الجنسية.
- كما يتاثر تركيز الهرمونات الحاثة بتركيزات الهرمونات الجنسية (التغذية الراجعة).

أولاً: الهرمونات الجنسية الأنثوية Female Sex Hormones

الهرمونات الجنسية الأنثوية نوعان:

1- الاستروجينات Estrogenes

إفرازها: تفرز هذه الهرمونات من المبيض (Ovarian Follicle) وثانوية تفرز من قشرة الغدة الكظرية عند الرجل والمرأة بعد سن اليأس، من المشيمة أثناء الحمل.

الهرمونات الطبيعية:

الاستروجينات الطبيعية التي تفرز من جسم الإنسان.

Estradiole

Estrone

Estriole

تأثيراتها الفسيولوجية:

1- مسؤولة عن نمو واستمرارية الأعضاء الجنسية الانثوية نمو قناة فالوب، الرحم، المهبل.

2- مسؤولة عن ظهور وتكامل الصفات الجنسية الثانوية ونمو غدد الثدي، الأعضاء الخارجية، نمو الشفرين، المهبل، سماكة فتحة المهبل، نمو شعر العانة، السلوك الأنثوي، نعومة جسم المرأة.

3- مسؤول عن التغيرات الدورية في الرحم والمهبل أثناء دورة الطمث، وتهئية الرحم للحمل.

4- تزيد من إفرازات قناة فالوب وحركة القناة لتحريك البويضة.

5- تثبيط هرمون النمو، تزيد من سرعة نمو العظام (نقصها يؤدي لهشاشة العظام).

6- تؤدي لتراكم الدهون في منطقة الحوض، تقلل من الكولسترول بالدم (تكون المرأة في سن اليأس عرضة لأمراض القلب والشرايين).

7- تعمل على احتباس الماء والأملاح.

8- تثبط من LH. (الهرمون الملوتن)

استخدامها:

1- انقطاع الطمث (سن اليأس)، أو استئصال المبيض، توقف عملهم. لمعالجة أعراض الانقطاع ، الوقاية من أمراض القلب والشرايين وهشاشة العظام (كمعالجة تعويضية).

2- تأخر البلوغ وعدم انتظام الطمث، عسر الطمث.

3- العقم، البرود الجنسي.

4- وقف إدرار الحليب، سرطان الثدي أوالبروستات.

5- لمنع الإخصاب.

الاستروجينات التصنيعية

Ethinyl Estradiole

Mestranole يستخدم في موانع الحمل.

Diethyl Stilbesterole

أشكال صيدلانية: يتوفر من هذه الهرمونات أقراص، تحاميل مهبلية، حقن عضلية، حقن عضلي بواغ زيتي، مراهم.

الأدوية التي تثبط تكون أو فعل الاستروجين:

Tamoxifene تاموكسفين:

يشل المستقبلات الاستروجينية بشكل جزئي.

يستخدم: لعلاج سرطان الثدي.

آثار جانبية: حرارة، غثيان، قيء.

أشكال صيدلانية: أقراص بجرعة 10–20 مغ.

الكلوموفين Clomiphene

دواء مضاد للاستروجين Competitive Inhibitor of estrogene وله تركيب يشه الاستروجين

تأثيراته: له تأثير حاث للإباضة، لأنه يساعد على إفراز FSH و LH، بالتالي يساعد على الإباضة.

استخدامه: يفيد في معالجة العقم الناجم عن عدم الإباضة.

أعراض جانبية: سخونة واحمرار، غثيان، قيء، تورم المبيضين وتكون الأكياس (Cysts) فيهما.

اسم تجاري: Clomid®

اشكال صيدلانية: على شكل أقراص بجرعة 50 ملغم.

البروجستروجينات

Progestrones

إفرازه: يفرز البروجسترون من الجسم الأصفر أثناء النصف الثاني من الدورة. والأشهر الثلاث الأولى من الحمل.

كما أنه يفرز بشكل ثانوي من المشيمة في الحمل، قشرة الكظر الخصية والمبيض.

محفز الإفراز: الذي يؤثر على إفرازه هو LH ، لذا فإن حقن هذا الهرمون بالجسم يمنع إفراز LH وبالتالي يمنع من التبييض عند الأنثى.

تأثيراته:

1- مسؤول عن التغيرات الدورية في بطانة الرحم الضرورية لتهيئة الرحم لتعشش البويضة المخصبة وكبح حركة الرحم. يثبط الإباضة أثناء الحمل، لذا يستخدم بالحمل المهدد بالإجهاض. حيث إنه يقلل من حركة الرحم واستثارته ومسؤول عن ثبات الحمل خاصة بالأشهر الأولى.

2- غدد الثدي يزداد إفرازها: وتهيئتها للإرضاع.

3- تثبيط الإباضة عند المرأة، تثبيط الدورة حيث إنه يثبط إفراز LH وبالتالي يمنع الحمل وهذا التأثير أقوى بوجود الاستروجين.

استخدامه:

1- تثبيت الحمل المهدد للوقاية من الإجهاض.

2- مانع حمل.

3- عسر الطمث، نزف الرحم.

4- أورام بطانة الرحم.

آثار جانبية:

صداع، وذمة، حب شباب، انقطاع الدورة، ألم مكان الحقن.

المستحضرات:

Progestrone

الهرمون الطبيعي.

غير فعال فموياً، يستقلب بسرعة نادراً ما يستعمل ، لكن تستخدم مقلداته.

البروجسترونات التصنيعية Norethindrone

Lynestrenol

Hydroxyprogesterone

Allylestrenol

مضادات البروجستيرون Anti progesterone:

ميفر بريستون Mefepristone

يستخدم : لإحداث الإجهاض خلال المرحلة الأولى من الحمل. معالجة سرطان الثدي.

موانع الحمل

Oral Contraceptives

موانع الحمل الفموية هي تلك الأدوية التي تمنع الحمل، أي تمنع اتحاد البويضة مع الحيوان المنوي، وهي فعالة فموياً.

آلية عملها:

1- تعمل بتثبيط التبييض Inhibition of ovulation حيث إنها تثبط من إفراز LH و FSH بالتغذية الراجعة .

2- التدخل في إفرازات عنق الرحم.

أنواع موانع الحمل:

أولاً: المستحضرات المشتركة Combined preparation:

أي التي تحتوي على الاستروجين والبروجستيرون معاً وهي تستعمل عن طريق الفم.

آلية عملها: التأثير الرئيسي لهذه المستحضرات عن طريق تثبيط GnHRF من تحت المهاد.

وبالتالي نضوج الحويصلة وتكوينها لا يحدث، فإن عملة التبييض لا تحدث.

∴ هذه الأدوية مانعة للإباضة.

أمثلة: يحتوي من الاستروجينات

EthinylEstradiol or **Mestranol**

ومن البروجسترونات

Levonorgestrel

Northiandrone

Levonorgesterol

طريقة الاستعمال: حبة يومياً من اليوم الخامس لدورة طمث ولمدة 20-22 يوم. تتلوها فترة راحة لمدة 6-7 أيام ينزف خلالها دم الحيض.

ملاحظة: تختلف محتويات الأقراص فهناك بعض الأدوية التي تحتوي على نوعين من الأقراص. إما من مزيج من استروجين وبروجسترون يختلفان في التركيز خلال كورس العلاج.

النوع الثاني تعتمد على الاستروجين بشكل رئيسي يعطى استروجين لوحده لمدة 15 يوماً ثم مزيج من الاستروجين والبروجسترون.

ثانياً: مستحضرات البروجسترون لوحده Progesten Prepartaion

تعتمد في مفعولها على البروجسترون لوحده.

آلية عملها : تجعل مخاطية عنق الرحم معادية لمرور الحيوانات المنوي، تؤدي لنقص إفرازات الرحم، إضافة أنها تمنع الإباضة، ممكن أن تعطي مفعولها دون أن تؤثر على الإباضة لكن بجرعات قليلة.

طريقة إعطاؤها: إما عن طريق الفم أو زرع تحت الجلد (S.C).

الأدوية :

1- levonorgestrel

اسم تجاري: Norplant®

6 كبسولات تزرع تحت الجلد تعطي مفعولاً لمدة خمس سنوات، يسبب نزفاً قوياً غير منتظم.

Medroxy progesterone acetate -2

اسم تجاري: Provera®

يعطى إما فموياً أو حقناً Im يتم حقن 150 ملغم بالعضل مرة كل 3 أشهر (قد يسبب أورام الثدي).

Progestrate -3

يتم حقنه داخل الرحم بواسطة جهاز ليعمل موضعياً.

3- موانع الحمل بعد الجماع Post coital preparation

إذ تعطى جرعات كبيرة من الاستروجين أو مع البروجسترون يجب أن تعطى خلال 72 ساعة.

❖ هذه الطريقة خطيرة على الجنين ولا ينصح بها.

الآثار الجانبية لموانع الحمل الفموية:

1- علاقة هذه الأدوية بالأمراض التجلطية ، الذبحة الصدرية، أمراض الشرايين والضغط (خاصة عند النساء فوق الخامسة والثلاثين).

2- السرطان، تزيد من احتمالية سرطان الرحم المبيض والثدي (العلاقة ليست ثابتة).

3- رقة وهشاشة عضلة الرحم.

4- زيادة السكر بالدم.

5- زيادة وزن، اضطراب الدورة الشهرية.

6- غثيان،قيء، قلة نوم، كبر الثدي، انحباس الماء، زيادة افرازات مهبلية.

موانع الاستعمال:

1- الأمراض التجلطية.

2- الأمراض الوعائية وأمراض الشرايين.

3- ارتفاع الدهون.

4- الذبحة الصدرية، السكري.

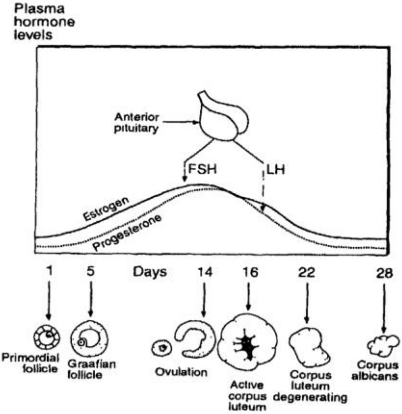
5- الأورام والحمل.

استعمالات أخرى لموانع الحمل:

تستعمل أيضاً لتقليل التليف وأمراض الثدي.

تنظيم الدورة.

تقليل الإصابة بسرطان المبيض والرحم.



رسمة توضح التغيرات في الدورة الشهرية

الاندروجينات

Androgens

الهرمونات الذكرية

إن الأندروجينات هي الهرمونات الجنسية الذكرية التي تتكون بالخصية أو أي مكان آخر بالجسم ومسؤولة عن الرجولة.

أولاً: التيستيستيرون Testosterone

مكان إفرازه: يفرز هذا الهرمون من الخصية، ويعتبر الهرمون الرئيسي عند الرجل بينما يتم تصنيع هذا الهرمون عند المرأة بكميات قليلة في المبيض أو قشرة الغدة الكظرية. يفرز من الخصية في طبقة من الخلايا (Interstetial cell). وتدعى خلايا ليدج (Leydig cells).

- ينظم إفرازه FSH و LH.

تأثيراته:

1- نمو وتطور الأعضاء التناسلية الخارجية والداخلية وظهور صفات الرجولة.

الصفات الذكورية الثانوية: ظهور الشعر بالوجه والجسم، نمو العضلات والنمو الهيكلي كثافة الجلد، حب الشباب، تغير نبرة الصوت، الشعور الجنسي، ويزيد الشهوة الجنسية.

2- مسؤول عن حركة الإخصاب.

استخداماته:

1- معالجة تعويضية في حالات النقص.

2- عند الإناث لعلاج سرطان الثدي، عسر الطمث.

3- كأدوية بناءة للمرضى الذين يشكون من النحول والهزال حيث يشجع بناء البروتين.

ملاحظة : (أسيء استعماله من قبل الرياضين بهدف بناء العضلات وزيادة الوزن، حيث له آثار سمية).

آثار جانبية:

1- ظهور صفات رجولية، عند النساء، ظهور الشعر، حب الشباب، تخشن الصوت، اضطرابات في الدورة الشهرية، ضمور الثدي، عمق الصوت.

2- سرطان البروستات عند الرجال.

3- توقف النمو الطولي إذا أعطي قبل البلوغ.

4- سرطان الكبد.

المستحضرات:

التستوستيرون Testosterone

الهرمون الطبيعي، غير مؤثر بالفم لذا يعطى بالزرق Implantation أو الزرق العضلي (على شكل حقن زيتية).

التستوستيرون الحر نادر الاستعمال وإنما تستعمل مشتقاته وأملاحه.

Teststerone proionate

Testesterone cypionate

Teststerone buciclate

بعض الأندروجينات مشتقات التستوستيرون فعالة عن طريق الفم:

❖ **Methyl testesterone**

هرمون تصنيعي مشابه للتستوستيرون

جرعته 10-25 ملغم يومياً، يعطى عن طريق الفم أو تحت اللسان (أهم اندروجين صناعي).

❖ مستيرولون **Mesterolone**

أندروجيني تخليقي مؤثر بالفم.

من اسمائه التجارية: Proviron®

❖ **Oxymetholone**

اسم تجاري: Andriol®

ثانيا : 17- Ketosteroid

أندروجينات تفرز في الكلية.

مضادات الاندروجيني Anti Androgen

هي الأدوية التي تثبط تكوين أو فعل الأندروجينات وهذه الأدوية فعالة في السيطرة على زيادة تكوين الأندروجيني، أو سرطان البروستات، حب الشباب، صفات الذكورة عند النساء، السلوك الجنسي المفرط. التشعر عند النساء Hirsutism.

أولاً : الاستروجينات والبروجسترونات

ثانياً: **Cyproterone acetale**

آلية عمله: يمنع ارتباط الأندروجينات (الشكل الفعال منها Dihydrotestosterone) مع مستقبلاتها الموجودة على الخلايا المتأثرة.

الاسم التجاري: Androcure®

ثالثاً: أدوية أخرى لها تأثير مثبط لتكوين الأندروجينات.

Spiranolactone

Ketoconazole

Leuprolide

المراجع

1- Dr John Henry; New Guide To Medicines and Drugs, 3rd Edition, Copyright 1995.

2- Gharles F. lacy: Drug Information Handbook, 10th Edition , LEXI-COMP, 2002.

3- G.Katzung: Basic and Clinical pharmacology, 8th ed, 2001.

4- Good mans Gilman, the pharmacological bases of therapeutics, Mc Graw-Hell comp 1996.

5- John Trounce: Clinical pharma cology for Nurses, 16th ed, Harcourt Publisher, 1994.

6- د. أكرم المهاين: مختصر في علم الأدوية، مطبعة دار الكتاب،1990.

7- د. فهيمة عثمان: علم تأثير الأدوية ، مطبعة جامعة دمشق ، 1986.

8- د. عبد الرؤوف الروابدة: الوجيز في علم الدواء، الطبعة الأولى، 1981.

علم

الدواء الحديث



دار صفاء للطباعة والنشر والتوزيع

مكتبة المجتمع العربي للنشر والتوزيع